

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Association des facteurs de risque, polymorphisme I/D de l'*ECA1* et vaccination dans une population COVID-19

Présenté par : Khaleff Khawla
Gharbi Chouaib
Retima Seif eddine

Le 20/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. ZIADA-BOUCHAAR Hadia (MCB. Université des frères Mentouri Constantine 1)
Examineur 1 :Pr. CHELLAT-REZGOUN Djalila (prof. Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 :Dr. GHARZOULI- FERTOUL Razika (MCA.Université des frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire
2021 - 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Association des facteurs de risque, polymorphisme I/D de l'*ECA1* et vaccination dans une population COVID-19

Présenté par : Khaleff Khawla

Le 20/06/2022

Gharbi Chouaib

Retima Seif eddine

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. ZIADA-BOUCHAAR Hadia (MCB. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Examineur 1 :Pr. CHELLAT-REZGOUN Djilila (prof. Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 :Dr. GHARZOULI- FERTOUL Razika (MCA.Université des frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire
2021 - 2022

Remerciement ♥

Tout d'abord, nous tenons à remercier **ALLAH** le tout Puissant de nous avoir donnés la force et le courage d'accomplir ce modeste travail et qui, sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti, et notre grand salut sur notre prophète **MOHAMED**.

Remerciements ♥

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel nous avons bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui nous tenons à remercier profondément et sincèrement :

Nous exprimons nos sentiments de gratitude à notre promotrice, **Dr. Ziada-Bouchaar Hadia** qui a bien voulu diriger ce mémoire de fin d'étude. Elle a accompagné de très près, avec beaucoup de patience, la longue et la lente rédaction de ce travail. Nous la remercions d'avoir suivi notre travail avec beaucoup d'intérêt.

Nous exprimons notre gratitude à **Pr.Chellat-Rezgoun Djalila et Dr.Gharzouli-Fertoul Razika** qui nous a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail et de participer à ce jury.

Nous tenons à remercier **Pr. SATTA Dalila** qui est responsable de notre filière avec toute l'équipe pédagogique de la filière génétique à l'université Frères Mentouri.

Merci à tous nos enseignant(e)s du cycle universitaire, secondaire moyen et primaire pour leurs conseils et leurs encouragements pour aller de l'avant.

Un grand merci aux membres du laboratoire de Biologie et de
Génétique Moléculaire au CHU Benbadis Constantine.

Un grand remerciement à nos patients qui ont participé dans cette
étude en permettant de réaliser notre travail pratique

Nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de
loin à l'élaboration de ce travail et en particulier la doctorante Hanane
Gharbi qui nous a beaucoup aidé à rédiger ce mémoire.

Et enfin, nous remercions nos amis et collègues de master pour
l'ambiance amicale et les échanges d'idées profitables.

Dédicace ♥

Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes que j'aime et en particulier :

A mon très cher père Saïd

Toi qui m'a toujours dit de prioriser les études. Homme modeste, humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite. L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité, l'éducation et le sens de l'honneur nous servent de modèle. Ce travail est tien.

A ma très chère mère

Toutes ces années d'études ne pouvaient être pour moi un succès sans tes bénédictions. Sois sûre mère que les leçons dispensées ont été bien apprises. Je souhaite que toutes les mamans soient comme toi afin que la paix puisse régner dans le monde entier. Dieu seul pourra te récompenser.

A ma chère sœur Hanane, c'est grâce à ton aide, tes conseils, ta patience et ton expérience que j'ai pu faire et continuer ce travail.

A ma chère sœur Ibtissem et son mari Yacine.

A mes chers frères Bilel et sa femme Yasmine, Saber et Sofiane.

A mes adorables nièces Takoua, Rachia, Sara, Melissa, Hiba et mes chers neveux Diyae El-dine, Abd-Errahmene, Chems Eddine et Abdelkader.

Je dédie aussi ce travail à mes chers grands-parents et en particulier mon grand-père Barket (qu'ALLAH les accueille dans sa miséricorde), à toute la famille Gharbi, mes amis, mes collègues, mon trinôme, mes enseignants du cycle primaire, moyen, secondaire, universitaire et tous ceux qui m'estiment.

Mon respect et ma gratitude pour vous.

Chouaib

Dédicace ♥

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

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite
et tout mon respect : mon cher père *****.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit
non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre
heureuse: mon adorable mère Hamida .*

*A ma chère sœur ***** qui n'ont pas
cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes
études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A mon adorable petite sœur ***** qui sait toujours comment
procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*A mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne
une longue et joyeuse vie.*

*A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à maintenant.
Merci pour leurs amours et leurs encouragements.*

*Sans oublier mon trinôme ***** pour son soutien moral, sa patience
et sa compréhension tout au long de ce projet*

Seif Eddine

Dédicace ♥

Je dédie ce modeste travail particulièrement à mes chers parents,

Qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce qui ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade.

A ma très chère mère du monde :

Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné, pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester. Aucun mot, ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.

Que ce modeste travail soit un début de ma gratitude envers toi.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie inchaa Allah....

À mon très cher père du monde :

Qui a tout fait pour ce que je ne manque rien et Qui est toujours disponible pour nous, et prêt à nous aider. Aucun mot, ne peut exprimer l'amour et le respect que j'ai pour vous.

Puisse dieu t accorder santé, bonheur et longue vie inchaa Allah....

A mon très cher frère « Nawfel »

Qui a été toujours à mes côtés, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout la réussite.

A ma très chère sœur « Radia »

Qui m'a beaucoup aidé et soutenu

Et encouragée durant ces années d'étude.

Ma belle nièce « Ranime »

Qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A mon grand-père et ma grand-mère :

Que dieu les gardes.

A toute ma famille du plus grand au plus petit

A toute mes meilleures amies....

Khawla

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur le Covid-19

1. Généralité	3
2. Propriétés virales	3
2-1. Structure de virus	3
2-2. Génome	4
2-3. Cycle de réplication virale	5
2-4. Mode de transmission. (Contamination)	7
2-4-1. La contamination par l'air	7
2-4-2. La contamination par Contact	7
2-5. Période d'incubation	7
2-6. Contagiosité	8
2-7. Réservoir	8
3. les symptômes	8
4. tests et diagnostic virologique	9
4-1. Diagnostic direct	9
4-1-1. RT-PCR	9
4-1-2. Test antigénique	9
4-2. Diagnostic indirect	9
4-2-1. Sérologie	9
5. Epidémiologie de la covid-19	10
5-1. Les variants se SARS-coV 2	10
5-2. Propriétés des variants préoccupants qui circulent actuellement	11
5-2-1. Variant indien « double mutant » ou Delta	11

5-2-2. Variant Omicron	12
5-3. Epidémiologie de COVID-19 dans le monde	12
6. Traitement	12
7. Vaccination contre le SARS Cov2	13
7-1. Vaccins à acide nucléique	14
7-1-1. Fonctionnement des vaccins à ARN	14
7-1-2. Efficacité et immunogénicité des vaccins à ARNm	15
7-1-3. Effets indésirables les plus fréquents des vaccins à ARN	16
7-2. Vaccins utilisant un vecteur viral	16
7-2-1. Fonctionnement des vaccins a vecteurs viraux	16
7-2-2. Efficacité et immunogénicité du vaccin d'Astra Zeneca	17
7-2-3. Vaccins vectorisés viraux en phase 3 de développement clinique	18
7-3. Vaccination des personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-cov-2	18

Chapitre II : Covid-19 et prédisposition génétique

1. Facteurs de Risque du covid-19	19
1-1. Age et sexe	19
1-2. Inactivité physique	19
1-3. Groupes sanguins	19
1-4.HLA	20
1-5. Le tabagisme	20
1-6. La carence en vitamine D	21
2. Antécédents des maladies et atteinte par la Covid-19	21
2-1. L'obésité sévère	22
2-2. La schizophrénie	22
2-3. L'asthme	22
2-4. Le diabète	23
2-5. Les maladies cardiovasculaires	23
2-6. Le cancer	23
2-7. Les maladies rénales	24

2-8. Anomalies génétiques	24
---------------------------------	----

Chapitre III : Covid-19 et ECA

1. Enzyme de conversion de l'angiotensine type 1 (<i>ECA</i> 1)	25
1-1. Définition	25
1-2. Fonction et rôle de l'ECA	25
1-3. Structure de l'ECA	25
1-3-1. Structure du gène de l'ECA	26
2. Polymorphisme I/D de l'ACE	27
3. Association polymorphisme I/D du gène ACE et maladies	28
3-1. Polymorphisme I/D du gène ACE et Diabète	28
3-2. Polymorphisme I/D du gène ACE et la schizophrénie	28
3-3. Polymorphisme I/D du gène ACE et hypertension (HTA)	28
4. Covid-19 et ACE1	29
4-1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)	29
4-2. Relation entre l'ACE et le Coronavirus	29

Partie Pratique

Patients et méthodes

1. Patients	32
1-1. Populations d'étude	32
1-1-1. Population des témoins	32
1-1-2. Population des malades	32
2. Méthodologie	32
2-1. Questionnaire	32
2-2. Prélèvement sanguin	33
2-3. Étude moléculaire	33
2-3-1. Extraction d'ADN	33
2-3-2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA	34

2-3-3. Contrôle des produits de la PCR	36
3. Analyses statistiques	37
3-1. Calcul de l'odds ratio	37
3-2. Les intervalles de confiance (IC)	38
3-3. Choix de la "p value"	38

Résultats et discussion

1. Etude statistique	40
1-1. Facteurs de risque	40
1-1-1. Répartition des sujets selon le sexe	40
1-1-2. Répartition des sujets selon l'âge	41
1-1-3. Répartition de la population selon l'indice de masse corporelle (IMC)	42
1-1-4. Répartition des patients selon le tabagisme	43
1-1-5. Répartition des patients selon le type de profession	44
1-2. Les paramètres épidémiologiques	45
1-2-1. Répartition de la population selon le mode de transmission de virus	45
1-2-2. Répartition de la population selon le lieu de transmission	45
1-3. Les caractéristiques cliniques	46
1-3-1. Répartition des patients selon les symptômes apparus	46
1-3-2. Répartition des patients selon l'état de conscience	47
1-3-3. Répartition des patients selon le type de test effectué	48
1-3-4. Répartition des patients selon le type de prise en charge	48
1-3-5. Répartition des patients selon les antécédents pathologiques	49
1-3-6. Répartition de la population selon la vaccination	50
2. Etude génétique	51
2-1. Prédisposition génétique due aux groupes sanguins	51
2-2. Étude de polymorphisme (I/D) de l'ECA	51
2-2-1. Répartition des fréquences génotypiques du gène ECA	52
2-2-2. Répartition des fréquences alléliques du gène ECA	53
2-2-3. Calcul des Odds Ration	54

Conclusion	56
Références bibliographiques	57
Annexe	65
Résumé	72
Abstract	73
ملخص	74

Liste de figures

Figure 01. Structure de SARS-CoV-2	4
Figure 02. Les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques	6
Figure 03. Fonctionnement du vaccin à ARN	15
Figure 04. Structure des deux isoformes et de protéine de l'ECA	26
Figure 05. Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine	27
Figure 06. Représentation schématique de certains polymorphismes du gène <i>ECA</i> humain avec des positions	28
Figure 07. Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le COVID-19	31
Figure 08. Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène <i>ECA</i> sur gel d'agarose 2%	37
Figure 09. Notre profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène <i>ECA</i> sur gel d'agarose 2%.	37
Figure 10. Répartition des patients selon le sexe	40
Figure 11. Répartition des patients selon les tranches d'âge	41
Figure 12. Répartition de la population selon l'indice de masse corporelle (IMC)	42
Figure 13. Répartition des patients selon le tabagisme	43
Figure 14. Répartition des patients selon le type de profession	44
Figure 15. Répartition de la population selon le mode de Transmission de virus	45
Figure 16. Répartition de la population selon le lieu de contamination	46
Figure 17. Répartition des patients selon les symptômes apparus	46
Figure 18. Répartition des patients selon l'état de conscience	47
Figure 19. Répartition des patients selon le type de test	48

Figure 20. Répartition des patients selon le type de prise en charge	49
Figure 21. Répartition des patients selon les antécédents pathologiques	49
Figure 22. Répartition de la population selon la vaccination	50
Figure 22. Répartition des patients selon groupe sanguin	51
Figure 24. Profil électrophorétique des différents génotypes obtenus par PCR du gène <i>ECAI</i> sur gel d'agarose 2%	52
Figure 25. Fréquences alléliques de <i>l'ECA</i> chez le groupe de témoins	52
Figure 26. Fréquences alléliques de <i>l'ECA</i> chez le groupe de malades	53
Figure 27. Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA	...	54

Liste de tableaux

Tableau I. Les différentes fonctions des protéines du Covid-19	5
Tableau II. Variants préoccupantes et variantes à suivre du SRAS-CoV-2	11
Tableau III. Vaccins des essais cliniques en février 2021	13
Tableau IV. Les vaccins utilisés par l'Algérie	14
Tableau V. Amorces utilisées pour l'amplification du gène ECA	34
Tableau VI. Composants du milieu réactionnel de la PCR	35
Tableau VII. Conditions d'amplification de la PCR	35
Tableau VIII. Contingence pour le calcul de l'odds ratio	38
Tableau IX. Fréquences alléliques de l'ECA chez les deux groupes	52
Tableau X. Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA ...	53
Tableau XI. Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D de gène <i>ECAI</i> chez les témoins et les malades ayant COVID-19.	54

Liste d'abréviations

Ang-I : Angiotensine I

Ang-II : Angiotensine II

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

AT1R : Récepteur de type 1 de l'angiotensine

BET : Bromure d'Ethidium

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Intervalle de confiance

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

EDTA : Acide Ethylène diamine Tétracétique

ECAg : Enzyme de conversion de l'angiotensine germinale

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HD : Hémidesmosome

HLA : Système d'antigène leucocytaire humain

HTA : Hypertension artérielle.

I/D : Insertion/Délétion

IFN : Interférons

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

IM : Infarctus du myocarde

IMC : Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRF : Facteur de régulation de l'interféron

KB : kilobases

kDa : Kilo daltons

MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Open reading frame

Pb : Picobarn

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

QTL: Quantitative trait loci

RAAS : Système rénine-angiotensine-aldostérone

RC : Résistance condensateur

RFLP : Polymorphisme de longueur de fragment de restriction

RH : Rhésus

RTC : Complexe réplication-transcription

S : Spike

sACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine Somatique

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SDS : Sodium dodecyl sulfate

SKK : Système kinine kallikréine

SNP : Polymorphisme d'un seul nucléotide

SARS-CoV-2 : Sever Acute Respiratory Syndrom Coronavirus

TBE : Tris Borate EDTA

TMPRSS : Sérine protéase transmembranaire

VI : Variantes d'intérêt

Introduction

La pandémie du Covid-19 est une crise sanitaire provoquée par une maladie infectieuse émergente apparue en décembre 2019 à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. La maladie à coronavirus 2019, dont l'agent pathogène est le SARS-CoV-2 a été dénommée Covid-19 le 11 février 2020 par l'OMS. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une pandémie mondiale (OMS, 2020).

Malheureusement, l'Algérie n'a pas échappée de ce virus rapidement transmissible. Il se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2. A partir du 1^{er} mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus à la suite de contact avec des ressortissants algériens en France. Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes (OMS, 2020). D'autres cas de Covid-19 sont ensuite détectés dans l'Algérie et les autres pays du monde.

Le partage de données à l'échelle internationale a permis de dresser une liste de facteurs de risque avérés (ou facteurs de co-mortalité) et prédispositions génétiques, les personnes atteintes ayant une plus grande probabilité de développer une forme grave de la maladie. Le seul remède disponible à l'heure actuelle c'est l'application avec plus de régularité les mesures barrières, disponibles et efficaces, ainsi que la vaccination, pour réduire la propagation de ce virus dangereux qui ne cessent de muter (Litim, 2021).

Le système angiotensine semble être impliqué dans la pathogenèse du COVID-19. Le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) pour entrer dans la cellule (Xu et al, 2020). De plus, l'équilibre entre l'activité ACE1 et ACE2 a été impliqué dans la pathogenèse des maladies respiratoires et pourrait jouer un rôle dans la gravité du COVID-19. Les polymorphismes I/D fonctionnels du gène *ECA* ont été associés au risque de maladies cardiovasculaires et pulmonaires, et pourraient donc également contribuer à l'issue de COVID-19 (Koichi, 2020).

L'approche méthodologique consiste à réaliser un questionnaire afin d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre étude puis faire des prélèvements sanguins pour l'extraction de l'ADN en vue de l'étude moléculaire et enfin utiliser certains tests et lois statistiques descriptifs pour analyser tous les résultats obtenus.

Les objectifs de cette étude consistent principalement à :

- ✚ décrire les différentes caractéristiques du nouveau coronavirus (structure, génome, gravité... etc) ;
- ✚ caractériser les facteurs de risque et les prédispositions génétiques ;
- ✚ évaluer le taux de vaccination contre la Covid 19 et les types de vaccins utilisés en Algérie et particulièrement à Constantine
- ✚ rechercher une éventuelle association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA1* et la Covid-19 dans une population des témoins et des patients infectés par la Covid-19 ;

Chapitre 1 :
Généralités sur la
COVID-19

1. Généralité

Une nouvelle maladie respiratoire infectieuse est apparue en décembre 2019 dans la région de Wuhan, en Chine. Cette infection a été reconnue comme étant causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) (SARS pour "Syndrome Aigu Respiratoire Sévère" et CoV pour "Coronavirus") dénommée Covid-19 par l'OMS. La maladie s'est propagée en Chine et dans le monde entier, et elle a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 2 mars 2020 (Tehrani et al., 2021).

2. Propriétés virales

Les coronavirus forment une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou chez l'homme. Chez l'être humain, plusieurs corona virus peuvent entraîner des infections respiratoires dont les manifestations vont du simple rhume à des maladies plus graves (OMS, 2019).

Les trois coronavirus qui sont les plus dangereux, car ils provoquent des infections respiratoires beaucoup plus graves :

- **le SRAS_COV** : identifié en 2002 comme la cause d'une épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en Afrique Centrale.
- **le MERS_COV** : identifié en 2012 comme la cause du syndrome respiratoire du Moyen-Orient, Depuis, 27 pays ont signalé des infections par MERS_COV. (MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME).
- **le SARS_COV2** : identifié fin 2019 comme la cause de la maladie a coronavirus (Covid_19) (Zhu, 2019).

2-1. Structure de virus

Le SARS_COV2 est un virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, il 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 elle-même, icosaédrique à symétrie cubique (figure 01). Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases) (Jia et al., 2020).

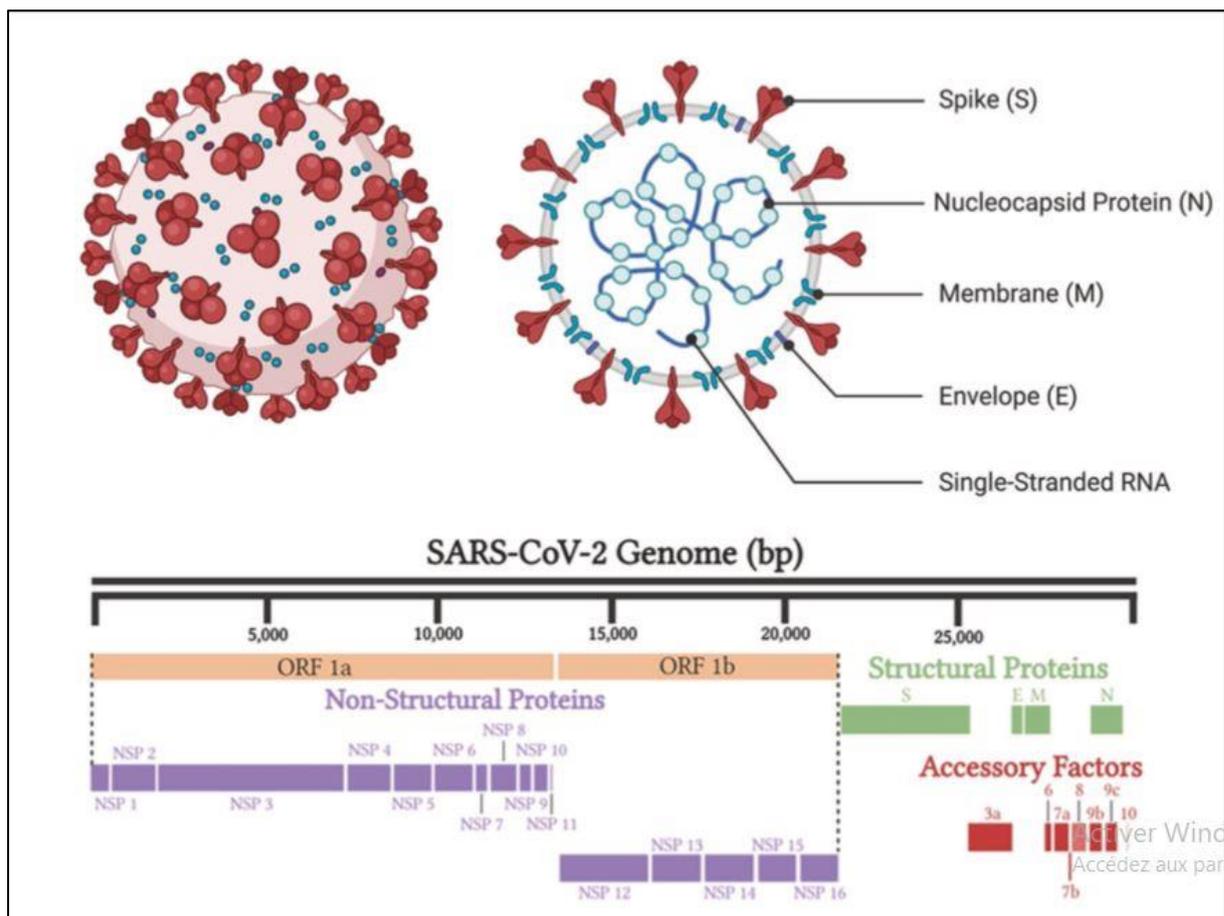


Figure 01. Structure de SARS-CoV-2. Éléments structurels du virus, y compris la protéine de points, l'enveloppe, la membrane et les composants internes tels que l'ARN viral simple brin et les protéines de la nucléocapside (en haut). Composant du génome du SARS-CoV-2 (en bas). (David et al., 2022)

2-2. Génome

Le génome des des SARS CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires (tableau 01). Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte (Jia et al., 2020).

Tableau I. Les différentes fonctions des protéines du Covid-19 (Zhou et al., 2020)

Protéine	Fonction
Nsp1	assure la médiation du traitement de l'ARN et la réplication.
Nsp2	module la voie de signalisation de la survie de la cellule hôte.
Nsp3	est censé séparer la protéine traduite.
Nsp4	contient le domaine transmembranaire 2 (TM2) et assure le réarrangement de la membrane.
Nsp5	participe au processus de la poly protéine pendant la réplication.
Nsp6	est un domaine transmembranaire présumé domaine.
nsp7 et nsp8	La présence de et nsp8 augmente de manière significative l'association de nsp12 et de l'ARN modèle-primaire.
Nsp9	fonctionne comme une protéine de liaison à l'ARNs.
Nsp10	est critique pour la méthylation de la coiffe des ARNm viraux.
Nsp12	contient l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), qui est un élément critique de la réplication/transcription des coronavirus.
Nsp13	se lie à l'ATP et le domaine de liaison au zinc de nsp13 participe au processus de réplication et de transcription.
Nsp14	est un domaine exoribonucléase de relecture.
Nsp15	possède une activité endoribonucléase dépendante du Mn (2+).
Nsp16	est une 2'-Oribose méthyltransférase.

2-3. cycle de réplication virale

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la

libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée (figure 02). Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme). 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 (HR2). Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées (Jemai et al., 2020).

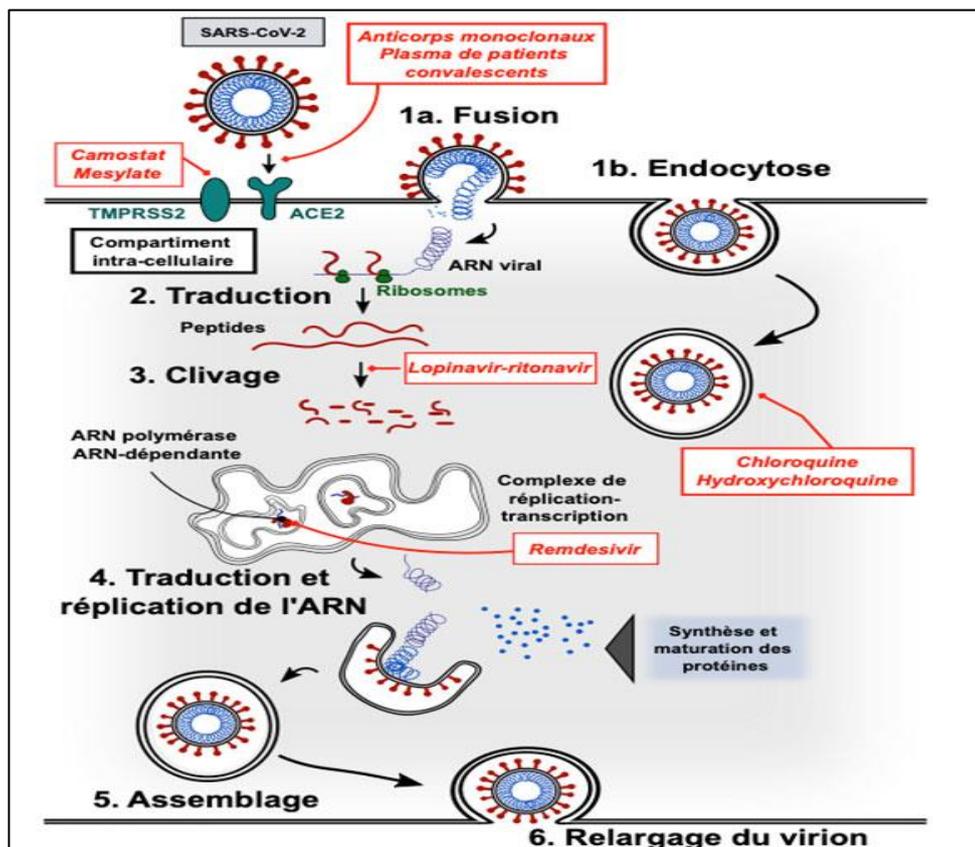


Figure 02. Les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.

TMPSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (Seksik, 2020).

2-4. mode de transmission (contamination)

La COVID-19 s'attrape comme les autres formes d'infections respiratoires virales telles que la grippe.

2-4-1. La contamination par l'air

Le coronavirus peut être porté sur toutes petites particules de sécrétions respiratoires (aérosols) qui contaminent les personnes qui les inhalent. Ces particules infectantes restent dans l'air d'une pièce fermée pendant plusieurs dizaines de minutes et elles peuvent se déplacer sur plusieurs mètres. Ce mode de contamination est particulièrement efficace dans les lieux clos, peu ventilés, où une personne malade reste pendant au moins 15 minutes. Ce mode de contamination semble exceptionnel à l'air libre où il requiert une forte densité de personnes (VIDAL, 2022).

2-4-2. La Contamination par Contact

Les personnes malades ou en voie de développer la maladie toussent et éternuent, ce qui répand autour d'elles des gouttelettes contenant du virus. Celles-ci ne restent pas en suspension dans l'air, elles se posent sur les objets et les surfaces à proximité de la personne malade. Sur une surface contaminée, le virus SRAS-CoV-2 reste actif entre plusieurs heures ou plusieurs jours en fonction de différents paramètres tels que la quantité de virus, la température ou l'humidité ambiante. Le SRAS-CoV-2 pourrait survivre 72 heures sur du plastique, 48 heures sur l'acier, 24 heures sur du carton et 4 heures sur du cuivre. Les rayons ultra-violet du soleil le détruisent en 30 secondes environ (VIDAL, 2022).

2-5. Période d'incubation

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de Guan et al., réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (Backer et al., 2020).

2-6. Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines (Chen et al., 2020).

2-7. Réservoir

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine du (2019 n CoV) provenait du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV (Jemai et al., 2020).

3. Les symptômes

Les symptômes généraux de la COVID-19 sont assez similaires à ceux d'autres infections respiratoires aiguës telles que la grippe saisonnière. Les quatre principaux symptômes sont la fatigue, la fièvre, la toux et les difficultés à respirer. D'autres symptômes sont parfois décrits :

- ⊗ courbatures ou mal de dos ;
- ⊗ mal de gorge, écoulement nasal ;
- ⊗ éventuellement nausées, vomissements ou diarrhée.

Certains symptômes sont plus caractéristiques de la COVID-19, en particulier la perte soudaine et temporaire de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie). Les lésions du poumon (observés par scanner) sont particulières et légèrement différentes de celles de la grippe saisonnière.

Lors de formes particulièrement sévères, les patients souffrent de difficultés à oxygéner leur sang et doivent être hospitalisés et placés sous oxygène. Dans les cas les plus graves, ils sont mis en état de coma artificiel et intubés pour amener l'oxygène au plus près du sang (VIDAL, 2022).

4. tests et diagnostic virologique

Le diagnostic de l'infection COVID-19 peut être réalisé de deux manières : direct et indirect.

4-1. Diagnostic direct

4-1-1. RT-PCR :

En effet, le diagnostic virologique est basé sur la RT-PCR (Reverse Transcriptase-PolyChain Reaction) quantitative, qui évalue le nombre de cycles nécessaire de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté. Ainsi, plus la charge virale est importante, plus le nombre de cycle nécessaire pour avoir un signal est faible. Cette technique nécessite au minimum 3 à 4 h pour obtenir une réaction. Il faut en général au moins 1000 copies par mL pour obtenir un signal. Différents types de prélèvements peuvent être utilisés, et le choix est surtout dépendant de la phase à laquelle se situe le patient. Ainsi, si le patient est en phase précoce, il faut privilégier les prélèvements nasopharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez. Lorsque le patient est au stade pneumonique, il existe un risque de faux négatif (autour de 30 % selon les études) et, en cas de test PCR nasopharyngé négatif, il est conseillé de réaliser des prélèvements profonds : crachat induit, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire (Xiao, 2020).

4-1-2. Test antigénique

Les tests antigéniques sont proposés, compte tenu de leur rapidité à donner des résultats (entre 15 et 30 minutes selon le test utilisé). La spécificité de ces tests est excellente, et la sensibilité oscille entre 86 et 97 %. La valeur prédictive positive et négative varie selon la probabilité clinique d'infection (donc selon le fait que le patient soit symptomatique ou non). Il faut également prendre en compte dans l'interprétation le caractère symptomatique ou non du patient (Boum, 2021).

4-2. Diagnostic indirect

4-2-1. Sérologie

Les techniques sérologiques mettant en évidence une réponse humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 sont encore en plein développement, même si de nombreuses trousse de diagnostic sont déjà commercialisées. Elles repèrent généralement les anticorps

dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N, et trois principaux types de tests sont disponibles :

- les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique, qui permettent d'examiner un nombre élevé de sérums, certains d'entre eux mettant en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG.
- les tests rapides par immunochromatographie, qui sont réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes et qui, pour certains, détectent séparément les anticorps des classes IgM et IgG (Plebani et al., 2021).
- les tests de séroneutralisation du virus infectieux ou de pseudoparticules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans s'y répliquer ils sont principalement dédiés à la recherche (Legroset al., 2021).

5. Epidémiologie de la COVID-19

5-1. Les variants de SARS-CoV 2

Tous les virus, mutent avec le temps. La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer, par exemple, sur la facilité avec laquelle il se propage, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales et de santé publique.

L'apparition, fin 2020, de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique mondiale a conduit à caractériser des variants à suivre et des variants préoccupants, afin de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte à la pandémie de COVID-19.

Le Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS donne régulièrement des informations actualisées sur les classifications du SARS-CoV-2, sur la répartition géographique des variants préoccupants et sur leurs caractéristiques phénotypiques. (Tableau 02) (OMS, 2022).

Tableau II. Variants préoccupantes et variantes à suivre du SRAS-CoV-2 (OMS, 2022)

Dénomination de l'OMS	Type	Premiers échantillons répertoriés
Epsilon	Variants à suivre	États-Unis d'Amérique, mars 2020
Zéta	Variants à suivre	Brésil, avril 2020
Béta	Variants anciennement préoccupants	Afrique du Sud, mai 2020
Alpha	Variants anciennement préoccupants	Royaume-Uni, septembre 2020
Kappa	Variants à suivre	Inde, octobre 2020
Delta	Variants préoccupants qui circulent actuellement	Inde, octobre 2020
Gamma	Variants anciennement préoccupants	Brésil, novembre 2020
Lota	Variants à suivre	États-Unis d'Amérique, novembre 2020
Eta	Variants à suivre	Plusieurs pays, décembre 2020
Lambda	Variants à suivre	Pérou, décembre 2020
Théta	Variants à suivre	Philippines, janvier 2021
Mu	Variants à suivre	Colombie, janvier 2021
Omicron	Variants préoccupants qui circulent actuellement	Plusieurs pays / novembre 2021

5-2. Propriétés des Variants préoccupants qui circulent actuellement

5-2-1. Variant indien "double mutant" ou Delta

Ce variant a été détecté dans l'ouest de l'Inde en octobre. Il est qualifié de "double mutant" parce qu'il est notamment porteur de deux mutations préoccupantes au niveau de la protéine de pointe ("spike") du virus Sars-CoV-2. En l'espace de quelques mois, il est devenu le variant dominant dans de nombreux pays étant responsable de la quatrième vague. La haute transmissibilité de ce variant est largement établie au point qu'elle a constitué un stimulus puissant dans le déclenchement ou le renforcement de la vaccination de masse dans la plupart des pays confrontés à sa propagation explosive. Si la contagiosité accrue est avérée, la question de la virulence de ce variant et du risque de formes sévères était discutée (Towhig et Coll, 2021).

5-2-2. Variant Omicron

Le nouveau variant B.1.1.529 du virus qui donne le Covid 19, a été détecté pour la première fois en Afrique australe, le 24 novembre 2021. Dès le 26 novembre, il était classé "préoccupant" par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et a été baptisé "Omicron". "Ce variant présente un grand nombre de mutations, dont certaines sont préoccupantes", avait indiqué le groupe d'experts chargé par l'OMS de suivre l'évolution du Covid-19.

Ce variant présente un potentiel de propagation très rapide, bien plus que son Delta, selon les scientifiques. Du point de vue génétique, il possède un nombre de mutations inhabituellement élevé, dont une trentaine dans la protéine spike, la clé d'entrée du virus dans l'organisme. Omicron est maintenant majoritaire dans de nombreux pays (OMS, 2022).

5-3. Epidémiologie de COVID-19 dans le monde

Les chiffres actuellement mis en avant (408 millions de cas, 5,8 millions) de décès sont très sous-estimés. L'analyse de la surmortalité globale en Inde montre que l'estimation de décès serait plutôt de 3,5 millions de morts, rien que dans ce pays, beaucoup plus que les décès de COVID-19 déclarés actuellement (un peu plus de 500.000). Les épidémies de COVID-19 sont assez différentes d'une région ou d'un pays à l'autre, avec des poussées qui se sont succédées de façons très différentes. La couverture vaccinale influence considérablement le nombre de nouveaux cas, notamment avant l'émergence du variant omicron.

On peut classer les facteurs qui influencent la transmission en 4 grandes catégories :

- ✓ Facteurs liés à l'hôte (immunité populationnelle, démographie, schéma de contacts),
- ✓ Facteurs environnementaux (saisonnalité etc...),
- ✓ Facteurs liés au virus lui-même (dynamique de charge virale, transmissibilité, symptômes induits, apparition de nouveaux variants.
- ✓ Facteurs structurels (comme les déterminants sociaux de santé) (Arvieux, 2022).

6. Traitement

À l'heure actuelle, il est important de rappeler qu'aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection n'est disponible. La prise en charge d'un patient avec une pneumonie à COVID-19 est avant tout : traitement symptomatique de la fièvre, hydratation,

etc. Les formes mineures peuvent être prises en charge à domicile. En cas d'hypoxémie par contre une oxygénothérapie sera nécessaire ; c'est le motif principal d'hospitalisation.

Les traitements symptomatiques dans le cas d'une hospitalisation pour les formes sévères et graves sont basés sur une oxygénothérapie, la chloroquine-l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, et le suivi ambulatoire (Yombi et al., 2020).

7. Vaccination contre le SARS Cov2

De nombreux pays ont rapidement initié une campagne vaccinale contre la Covid19 ; plus de 150 millions de doses ont été administrées dans le monde au 12 février 2021, (Tableau03). La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine spike du virus « protéine S ». Diverses études ont montré que déclencher des anticorps neutralisants contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection (Jiang et Hillyer, 2020 ; Padron-Regalado, 2020) : elle est donc la cible de la plupart des vaccins développés en 2020.

Tableau III. Vaccins des essais cliniques en février 2021 (Kampmann et al., 2021).

Type de vaccin	Entreprises / Partenaires
Vaccin Inactivé	Sinopharm / Beijing Institute of Biological Products
	Sinovac
	Sinopharm / Wuhan Institute of Biological Products
	Bharat / Indi an Council of Medical (ICMR) / National Institute of Virology
	Erciyes university
	Institute of M edical Biology / Chinese Academy of medicalSciences
	Research Institute for Biological Safety Problems
Vaccin à vecteur viral	Cansino Biologics Inc / Beijing Institute of Biotechnology
	Gamaleya Research Institute
	Janssen Pharmaceutical Companies
	AstraZeneca / University of Oxford
Vaccin à ARN messenger	Pfizer / BioNTech / Fosum Pharma
	Moderna / NIAID
	Bayer / Curevac

Vaccin à ADN	Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute
	Osaka University / AnGes / Takara Bio
Vaccin à sous-unités protéiques	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / Chinese
	Academy of Sciences
Vaccin à protéines recombinantes	Clover Pharmaceuticals Inc / GSK / Dynavax
	Novavax

L'Algérie a apporté 3 types des vaccins SARS-CoV-2 (tableau 04) :

Tableau IV. Les vaccins utilisés par l'Algérie

Type de vaccin	Le vaccin
Vaccin Inactivé	Sinopharme / sinovac / coronavac
Vaccin à vecteur viral	AstraZeneca / Janssen and Janssen / sputnik
Vaccin à ARN messagé	Pfizer

7-1. Vaccins à acide nucléique

Le composant principal des vaccins à base d'acide nucléique est de l'ADN ou de l'ARN. La séquence d'ADN ou d'ARN vaccinal est synthétisée en laboratoire puis produite au niveau industriel. Pour le vaccin SARS il s'agit d'une réponse immunitaire qui est déclenchée contre la protéine S permettant de protéger contre l'infection.

7-1-1. Fonctionnement des vaccins à ARN

Lors de l'injection du vaccin intramusculaire, l'ARN vaccinal pénètre dans les myocytes (Pardi et al., 2018 ; Bhosle et al., 2018) puis les cellules dendritiques, également présentes dans les ganglions drainants (Lindsay et al., 2019). Les ARN messagers sont internalisés dans les cellules via les endosomes avant d'être libérés dans le cytoplasme par fusion entre les lipides des nanoparticules et les lipides de la face interne de la membrane des endosomes (Le Bihan et al., 2011). D'une part ils stimulent l'immunité innée, jouant ainsi le rôle d'adjuvant (Blanchard et al., 2019) ; d'autre part ils sont traduits dans le cytoplasme en protéine S (figure 03).

Dans les cellules dendritiques et les macrophages, la protéine S est présentée aux lymphocytes T de deux manières possibles : soit par traduction de l'ARNm vaccinal en protéine S, si les cellules ont internalisé cet ARN, soit par phagocytose de cellules exprimant la protéine S.

Les lymphocytes B naïfs capables de reconnaître cette protéine sont activés. Ces interactions permettent la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes B et la génération de lymphocytes B mémoire, et une réponse lymphocytaire T cytotoxique et la génération de lymphocytes T mémoire. En cas de rencontre ultérieure avec le coronavirus, ces cellules mémoire pourront détecter et combattre plus rapidement le virus par une réaction humorale et la destruction des cellules infectées par le SARS-CoV-2.

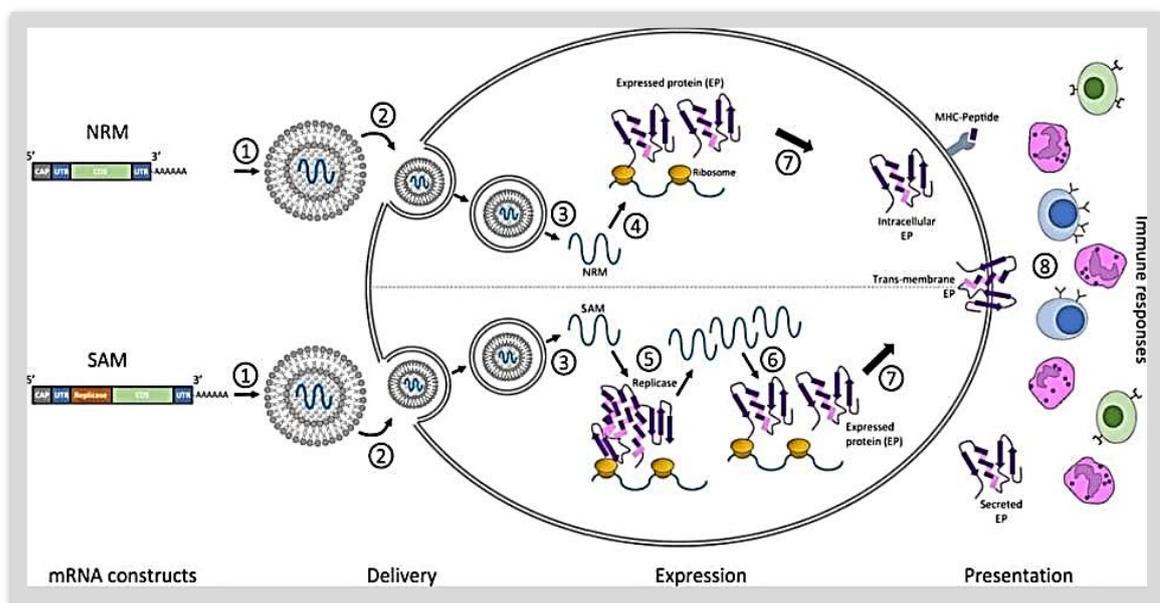


Figure 03. Fonctionnement du vaccin à ARN (HAS, 2020).

Le devenir des deux types de construction possibles dans un vaccin ARN. NRM (*non-replicating messenger*) et SAM (*self-amplifying messenger*), ils sont tous les deux traduits dans le cytoplasme cellulaire. Les antigènes ainsi produits sont présentés aux cellules du système immunitaire *via* le CMH. Les antigènes sont aussi sécrétés par les cellules et sont transportés par la circulation sanguine (Jackson et al.2020)

7-1-2. Efficacité et immunogénicité des vaccins à ARNm

Dans les essais cliniques de phase 1/2, les titres d'anticorps neutralisants obtenus après 2 doses de vaccin de Pfizer-BioNTech étaient comparables ou supérieurs à ceux des plasmas de convalescents. Ils étaient généralement plus élevés chez les 18-55 ans par rapport aux 65-85 ans, mais les réponses étaient comparables aux niveaux observés chez les patients convalescents dans les deux groupes d'âge.

Avec le vaccin de Moderna, l'injection de deux doses à une dose de 100 µg d'ARN permettait par contre de stériliser tous les prélèvements, pulmonaires et nasaux.

Les preuves d'efficacité de ces vaccins proviennent de deux vastes essais cliniques de phase 3 randomisés, en double aveugle et contre placebo (Polack et al., 2020 ; Baden et al., 2021). Ces deux essais, portant sur 43 000 participants environ dans l'essai de Pfizer et 30 000 participants environ dans l'essai de Moderna montrent une efficacité de 95 % (IC95% 90-98) et 94 % (IC95% 89-97) contre la survenue de Covid-19 symptomatique 7 ou 14 jours après la seconde dose de vaccin respectivement. Cette efficacité ne variait pas dans les différentes catégories d'âge et de sexe, et chez les personnes souffrant de problèmes médicaux sous-jacents ; ainsi que sur les formes graves.

La durée de la protection induite par le vaccin n'est pour le moment pas connue ; mais les taux d'anticorps observés à 119 jours de la 1ère dose par le vaccin Moderna (chez des personnes ayant par ailleurs reçu la 2nde dose 28 jours après la 1ère) suggère que cette protection s'étend au moins jusqu'à ce terme. Le principal obstacle à la persistance de la protection est l'émergence de nouveaux variants. (Polack et al., 2020 ; Baden et al., 2021).

7-1-3. Effets indésirables les plus fréquents des vaccins à ARN

La grande majorité des événements indésirables observés lors des essais cliniques des vaccins à ARN apparaissaient le lendemain de la vaccination et duraient habituellement moins de 3 jours (Polack et al., 2020 ; Baden et al., 2021). Il s'agissait surtout de signes de réactogénicité : réaction au point d'injection, asthénie, céphalées, myalgies, frissons ou fièvre.

Il a été noté la survenue plus fréquente d'adénopathie(s) axillaire(s) dans le groupe des volontaires vaccinés (0,3 et 1,1 % dans les essais de Pfizer-BioNTech et Moderna respectivement). (Polack et al., 2020 ; Baden et al., 2021).

7-2. Vaccins utilisant un vecteur viral

7-2-1. Fonctionnement des vaccins à vecteurs viraux

On utilise dans ce type de vaccins un virus non pathogène pour déclencher une réponse immunitaire contre la maladie d'intérêt (Rappuoli et al., 2021). Le virus utilisé est appelé « vecteur viral » : il s'agit de virus atténués, ou naturellement non pathogènes pour l'homme ; ils ne peuvent pas se répliquer. Leur génome est modifié en y insérant la séquence d'ADN ou d'ARN de la protéine d'intérêt, ici la protéine S du SARS-CoV-2. Une fois que le vecteur viral est injecté, il infecte des cellules de l'hôte, et leur délivre son ADN ou ARN ; la

machinerie de la cellule exprime alors la protéine vaccinale, qui est prise en charge par les cellules présentatrices d'antigènes permettant d'activer les lymphocytes T et B. La nature virale du vecteur permet par ailleurs de développer un signal d'activation au système immunitaire, et donc la mise en place d'une réaction immune d'intérêt. Ces vaccins peuvent être classés en deux catégories (WHO, 2021):

➤ **Vecteurs viraux non répliatifs**

Ce sont des virus communs responsables de légers symptômes de type rhume ou grippe. Les candidats vaccins développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca et par Johnson&Johnson/Janssen reposent sur des adénovirus (adénovirus du chimpanzé pour le vaccin d'AstraZeneca [ChAdOx1, AZD1222], adénovirus humain pour le vaccin de Janssen [Ad26.COV2.s]). C'est aussi le cas du candidat-vaccin de Gamaleya [rAD26-S, puis rAd5-S] et du vaccin de CanSinoBIO [Ad5] développé en Chine (adénovirus humain). Parce que ces vecteurs adénoviraux sont volontairement porteurs d'un défaut de répliation, une fois que le virus a infecté une cellule, aucun autre virus n'est produit (WHO, 2021).

➤ **Vecteurs viraux répliatifs**

Les vaccins développés par MSD (Edition professionnelle du manuel) sont des exemples de vaccins vectorisés viraux répliatifs. L'un d'eux utilise le virus de la stomatite vésiculeuse dont l'infection chez l'homme est généralement asymptomatique ou responsable d'une légère maladie de type grippal. Les chercheurs ont remplacé une partie de sa séquence d'ARN par de l'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. Après qu'il infecte une cellule hôte, la cellule fabrique puis exprime la protéine S ; le virus vaccinal étant compétent pour la répliation, celui-ci va donc à son tour infecter d'autres cellules, et ainsi de suite. Cette technologie imite donc plus fidèlement une véritable infection virale (WHO, 2021).

Ces vecteurs répliatifs ne peuvent pas être utilisés chez les immunodéprimés. Il a été annoncé le 25 janvier 2021 que MSD stoppait le développement clinique de ses 2 vaccins du fait d'une immunogénicité non optimale dans les essais de phase 1/2 (Lemarchand 2021). D'autres vecteurs viraux répliatifs sont en cours de développement (WHO, 2021).

7-2-2. Efficacité et immunogénicité du vaccin d'AstraZeneca

Comme les vaccins à ARN, les vaccins vectorisés viraux ont des propriétés immunogènes intéressantes. En effet, les particules virales indépendamment des protéines qu'elles expriment et de l'information génomique qu'elles transportent sont reconnues par le système

immunitaire inné, permettant la constitution d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire CD4 et CD8 cytotoxique. Dans un essai de phase 1/2 mené sur un millier de volontaires, la réponse immunitaire conférée par 1 ou 2 doses était de type humoral (montée des titres d'anticorps anti-protéine S à J28 après la 1ère dose et la présence d'anticorps neutralisants) et de type cellulaire (réponse LT spécifique à J14) (Folegatti et al., 2020). La deuxième dose de vaccin à J56 permettait une augmentation considérable des titres d'anticorps neutralisants anti-protéine-S, et de l'activité anticorps Fc-médiée incluant la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages, de l'activation du complément et des cellules NK (Barrett et al., 2020).

7-2-3. Vaccins vectorisés viraux en phase 3 de développement clinique

Il s'agit des vaccins d'AstraZeneca-Université d'Oxford [ChAdOx1-S-AZD1222-Covishield], approuvé par l'EMA le 29 janvier 2021 pour la prévention de la Covid-19 chez les sujets de plus de 18 ans, et enregistré sous le nom de Covid-19 vaccine AstraZeneca ; et des vaccins de CanSinoBiological Inc./Institut de Biotechnology de Pékin [Recombinant novel coronavirus vaccine], de l'Institut de recherche Gamaleya- [Gam-COVID-Vac], et de Johnson&Johnson/Janssen [Ad26.COV2.S] (World Health Organization 2021).

7-3. Vaccination des personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2

Il est apparu assez tôt dans l'histoire de la pandémie que la réinfection était très peu fréquente à court terme. C'est pour cette raison que la HAS a initialement recommandé que les personnes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2 documentée ne soient pas vaccinées de façon prioritaire (au moins 90 jours après l'infection) (HAS, 2020).

Chapitre 2 :
Coronavirus et
prédisposition
généétiques

Tant que les mécanismes d'action du SARS-CoV-2 ne seront pas précisément connus, il sera difficile de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus à risque que d'autres. Néanmoins, le partage de données à l'échelle internationale a permis de dresser une liste de facteurs de risques avérés (facteurs dits de « co-morbidité »). Les personnes atteintes ayant une plus grande probabilité de développer une forme grave de la maladie (WHO,2020).

1. Facteurs de Risque du covid-19

1-1. Age et sexe

L'âge est un facteur de pronostic constamment mise évidence pour une maladie sévère. Le nombre d'admissions à l'hôpital et de décès augmente de manière frappante avec l'âge, avec une probabilité de décès de 0,001% en dessous de 20 ans et de plus de 10% au-dessus de 80 ans. La tranche d'âge la plus représentée aux soins intensifs est celle de 60 à 69 ans. Les hommes ont 25% plus de risque d'être hospitalisés que les femmes et 60% plus de risque d'avoir besoin de soins intensifs ou de mourir des suites d'une infection. Les raisons de cette situation ne sont pas encore totalement comprises (Brief, 2020).

1-2. Inactivité physique

L'inactivité physique peut influencer indirectement sur la progression de la maladie à COVID-19. Une étude à grande échelle des facteurs de risque comportementaux relatifs à la COVID-19 suggère que l'inactivité physique est un facteur de risque d'hospitalisation lié à la maladie (Hamer et al., 2020). L'inactivité physique est associée à l'obésité, un facteur de risque métabolique pour la maladie à COVID-19 grave (Cai et al., 2020, Simonnet et al., 2020). En revanche, l'activité physique peut stimuler la fonction immunitaire et réduire l'inflammation et présente également divers avantages physiologiques et psychologiques, notamment la réduction du stress et de l'anxiété (Nieman et Wentz, 2019, Jayakody et al., 2014).

1-3. Groupes sanguins

Le groupe sanguin peut être un facteur aggravant. Les personnes du groupe O+ sont moins à risque d'être touchées car elles fournissent le plus d'anticorps, Une hypothèse expliquant les effets protecteurs du sang de type O repose sur la présence d'anticorps naturels 2 anti-A et anti-B chez les individus porteurs de ce groupe sanguin. Par exemple, des

anticorps naturels dirigés contre l'antigène α -Gal (galactose- α -1,3-galactose), structurellement apparenté à l'antigène du groupe sanguin ABO, sont capables de neutraliser de nombreux virus enveloppés dans des environnements hétérologues (Galili, 2020).

1-4. HLA

Chez l'homme, le système HLA orchestre la régulation immunitaire. L'effort de recherche vise donc à identifier les mécanismes potentiellement responsables de l'activation d'une réponse immunitaire au SRAS-CoV-2, y compris le rôle des allèles HLA chez les individus affectés (Barquera R et al., 2020). Il est reconnu que les récepteurs des lymphocytes T reconnaissent la structure conformationnelle de liaison à l'antigène dans la molécule HLA avec les peptides antigéniques qui l'accompagnent. Ainsi, des haplotypes HLA particuliers sont associés à des prédispositions génétiques distinctes à la maladie (Shi et al., 2020 ; Lee et koohy, 2020). On pense que le répertoire des molécules HLA composant un haplotype contribue à la survie au cours de l'évolution. En conséquence, il est avantageux d'avoir des capacités de liaison améliorées des molécules HLA pour les peptides viraux à la surface de nouvelles infections virales, telles que le SRAS-CoV-2, à la surface cellulaire des cellules présentatrices d'antigène (Shi et al., 2020).

Une étude se basant une analyse *in silico* qui a évalué l'affinité de liaison entre les peptides immunogènes dérivés du virus SARS-CoV-2 et les molécules HLA de classe I codées par 145 génotypes avait montré que l'allèle HLA-B*46:01 présente moins de peptides de liaisons pour le virus. À l'inverse, l'allèle HLA-B*15:03 présente des peptides SARS-CoV-2 hautement conservés. On pourrait conclure que les individus porteurs de l'allèle HLA-B*15:03 seraient protégés contre le COVID19 alors que les porteurs de l'allèle HLA-B*46:01 pourraient être particulièrement vulnérables (Nguyen, 2020).

1-5. le tabagisme

Le tabagisme augmente le risque de développer plusieurs maladies non transmissibles, telles que les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, le diabète et le cancer (Executive summary, 2014). Les personnes vivant avec des maladies non transmissibles préexistantes, notamment celles causées par le tabagisme, sont plus vulnérables à des maladies graves si elles sont touchées par la COVID-19 (Information note on COVID-19 and NCDs, 2020).

Selon les conclusions d'un examen des données probantes mené par l'OMS jusqu'au 12 mai 2020, le tabagisme est associé à une plus grande gravité de la maladie et à un plus grand nombre de décès chez les patients hospitalisés pour une COVID-19 (Soares et al., 2020).

1-6. la carence en vitamine D

Le rôle de la vitamine D dans les infections résulte de son impact sur les réponses immunitaires innées et adaptatives et sur son effet significatif sur la suppression des processus inflammatoires, en particulier cytokiniques, à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu à l'exemple des formes sévères voire létales de la Covid-19. La méta-analyse et la revue systématique de (Martineau et al., 2017) ont démontré un effet protecteur de la vitamine D contre les infections respiratoires. Plusieurs études trouvées une association indépendante entre le niveau de la vitamine D et l'infection par le Sars-Cov-2. Il a été également noté une relation significative entre l'hypovitaminose D et le nombre de cas de coronavirus, en particulier la mortalité causée par cette infection (Cristian, 2020).

2. Antécédents des maladies et atteinte par la Covid-19

Certaines personnes courent un risque plus élevé que d'autres d'avoir une maladie ou des résultats plus graves suite à une infection par la COVID-19. Selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), les patients à risque de développer des états sévères du coronavirus sont:

- Les personnes asthmatiques (modéré à sévère).
- Les personnes aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Les diabétiques présentant des complications secondaires à leur pathologie.
- Les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire.
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ; (4 fois plus de risque d'hospitalisation et 5 fois plus de risque de décès) ;
- Les malades atteints de cancer sous traitement comme le cancer du poumon (3 fois plus de risque d'hospitalisation et 4 fois plus de risque de décès) ;
- Une transplantation rénale (5 fois plus de risque d'hospitalisation et 7 fois plus de risque de décès) ;

- Une transplantation du poumon (3 fois plus de risque d'hospitalisation et 6 fois plus de risque de décès).
- Les personnes présentant une obésité sévère.
- La trisomie 21 (7 fois plus de risque d'hospitalisation et 23 fois plus de risque de décès).
- Un retard mental (4 fois plus de risque d'hospitalisation et 7 fois plus de risque de décès) (Household air pollution and health, 2020).

Quelques exemples sont soulevés pour voir l'effet du Covid-19 sur ces maladies :

2-1. L'obésité sévère

Dans certains cas le surpoids, est lié à un risque accru de décès du Covid-19, est "indépendant des comorbidités liées à l'obésité", c'est-à-dire que c'est un facteur aggravant même si le patient ne souffre pas de pathologies associées comme l'hypertension ou le diabète (Poignon, 2021).

Récemment, en mars 2021, une étude américaine confirme que les personnes atteintes d'obésité sont plus susceptibles de développer une forme grave du Covid-19 (Poignon, 2021).

2-2. La schizophrénie

Les chercheurs l'université de New York ont remarqué un taux de surmortalité liée à une infection au coronavirus plus important chez les personnes atteintes par ce trouble psychiatrique. Ils ont suivi 7 348 patients hospitalisés car atteints du Covid-19 pendant 45 jours consécutifs entre le 3 mars et le 31 mai 2020. Parmi eux, 564 étaient atteints de troubles de l'humeur, 360 présentaient de troubles anxieux et 75 avaient des antécédents de maladie du spectre schizophrénique. Ils ont constaté que les adultes avec un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie étaient associés à un risque accru de mortalité, contrairement à ceux atteints de troubles anxieux (Poignon, 2021).

2-3. L'asthme

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique de l'appareil respiratoire. En 2021, l'asthme n'est plus considéré comme un facteur aggravant de la covid-19. Cette réponse doit tout de même être nuancée, car tout dépend de l'âge du patient, de la sévérité de l'asthme et du fait que la maladie soit bien contrôlée ou non. Une personne de 70 ans atteinte d'une maladie à tropisme respiratoire, telle que la covid-19, peuvent exacerber l'asthme. Plusieurs études ont toutefois démontré que les personnes ayant de l'asthme sévère peut être plus fragile si elle attrape la covid-19. Par précaution, les personnes atteintes de pathologies respiratoires chroniques, dont un asthme sévère ou instable, ont été prioritaires pour recevoir le vaccin de la covid-19 (Falgarone, 2021).

2-4. Le diabète

Le diabète touche plus de 500 millions de personnes dans le monde, et sa prévalence ainsi que la mortalité prématurée dont il est à l'origine sont en forte augmentation. Le diabète est également une principale cause d'incapacité, de maladie cardiovasculaire et d'insuffisance rénale (Household air pollution and health, 2020).

Les personnes atteintes de diabète courent un risque accru d'hospitalisation et d'événements indésirables après une infection par le SARS-CoV-2 (Muniyappa et Gubbi, 2020 ; Parohan et al., 2020).

Les personnes dont le diabète n'est pas contrôlé sont encore plus vulnérables à des conséquences néfastes après une infection par la maladie à COVID-19. (Williamson et al., 2020).

2-5. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont associées à un risque accru de COVID-19 grave et de mortalité. L'hypertension a été identifiée comme un facteur de risque conduisant à des conséquences plus graves après une infection par le SRAS-CoV-2 (Zheng et al., 2020, Yang et al., 2020). D'autres maladies cardiovasculaires, notamment l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie et l'arythmie cardiaque, augmentent d'au moins deux fois les risques de décès dû à l'infection par le SARS-CoV-2 (Williamson et al., 2020 ; Guan et al., 2020 ; Driggin et al., 2020).

2-6. Le cancer

Il a été établi que le cancer est un facteur de risque de contracter la maladie à COVID-19, notamment sous une forme grave et potentiellement mortelle. Une probabilité accrue d'infection par le SARS-CoV-2 peut s'expliquer par une interférence maligne avec la fonction immunitaire ou par un dérèglement physiologique. Les personnes atteintes d'un cancer seraient également plus susceptibles de présenter des symptômes graves ou de décéder de la COVID-19 (Williamson et al., 2020). Les patients particulièrement à risque sont ceux qui présentent des hémopathies malignes existantes ou récentes, une maladie métastatique avancée ou une immunosuppression profonde, par exemple les patients qui suivent une chimiothérapie active ou ceux qui ont subi une greffe de moelle osseuse ou une intervention chirurgicale. Les personnes atteintes de malignités sont plus vulnérables à la COVID-19 (ONS, 2020).

I-7. Les maladies rénales

Les patients dialysés sont particulièrement vulnérables au risque de Covid-19 sévère en raison de leurs comorbidités multiples (diabète, atteintes cardiovasculaires, hypertension, etc.) et de leur âge souvent avancé. Il y a également une immunosuppression relative liée au traitement de dialyse. Finalement, l'impossibilité d'effectuer un confinement, chez ceux nécessitant une hémodialyse en centre, augmente sensiblement leur risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 durant les transports entre le domicile et le centre et pendant leur séance de dialyse (Tehrani et al., 2021).

Les études ont montré que l'insuffisance rénale aiguë (IRA) était associée à des complications chez les patients atteints de la COVID-19, notamment un taux de mortalité plus élevé.

I-8. Anomalies génétiques

Le premier article publié dans Science décrit ainsi des anomalies génétiques chez des patients atteints de formes sévères de Covid-19 au niveau de 13 gènes déjà connus pour régir la réponse immunitaire contrôlée par les IFN de type I contre le virus grippal. Des mutations de ces gènes sont la cause de certaines formes sévères de grippe. La principale conséquence de ces mutations est un défaut de production des IFN de type I. C'est, par exemple, ce qu'ont montré les laboratoires d'Ali Amara et Vassili Soumelis (2020) à l'Institut de Recherche Saint Louis à partir des cellules d'un patient porteur d'une mutation dans le gène IRF7. Quel que soit leur âge, les personnes porteuses de ces mutations sont plus à risque de développer une forme potentiellement mortelle de grippe ou de Covid-19 (Zhang, 2020).

Chapitre 3 :
COVID-19 et
ECA

1. Enzyme de conversion de l'angiotensine type 1 (ECA 1)

1-1. Définition

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA ou angioconvertase) est une dipeptidyl-carboxypeptidase de nature glycoprotéique, activant l'angiotensine I en angiotensine II et inactivant la bradykinine. L'activité enzymatique est étroitement associée à l'endothélium des vaisseaux de tous les organes, en particulier les poumons (en raison de leur grande surface vasculaire), l'épithélium tubulaire proximal du rein, l'épithélium de l'intestin grêle et les cellules des plexus choroïdes (Baudin, 2005).

1-2. Fonction et rôle de l'ECA

L'ECA intervient principalement dans le système rénine angiotensine et le système kinine kallikréine (SKK). Elle est impliquée dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes telles que la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intra-rénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines.

Elle augmente directement la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires, affecte également la prolifération du muscle lisse, l'adhésion des monocytes, l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et agit comme un modulateur pro-inflammatoire et neurotransmetteur (Bouabsa, 2019).

1-3. Structure de l'ECA

L'étude de la séquence de l'ECA membranaire met en évidence une structure protéique comportant quatre domaines distincts: un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc. Il est à noter, par ailleurs, qu'une seule molécule d'inhibiteur se lie à chaque molécule d'ECA, ce qui fait probablement qu'un seul de ces deux sites soit réellement actif in vivo (Laraqui, 2006).

Chez les mammifères, deux isoformes de l'ECA existent, l'une est exprimée dans le tissu somatique (sACE, 1306 résidus) avec une masse moléculaire de 170 kDa et l'autre dans les cellules germinales des testicules mâles (gACE, 732 résidus) avec une masse moléculaire plus faible de 100 kDa. Les deux formes diffèrent en ce que la forme gACE a un seul site actif, tandis que sACE a deux sites actifs (figure 04).

La forme somatique de l'ECA est codée par une duplication en tandem formant une protéine à deux domaines avec un domaine N et un domaine C (sACE), et transcrite à partir d'un promoteur somatique en amont du gène (Spro). La forme germinale (gACE) est exprimée à partir d'un promoteur interne spécifique (Gpro) et comprend un exon spécifique germinatif.

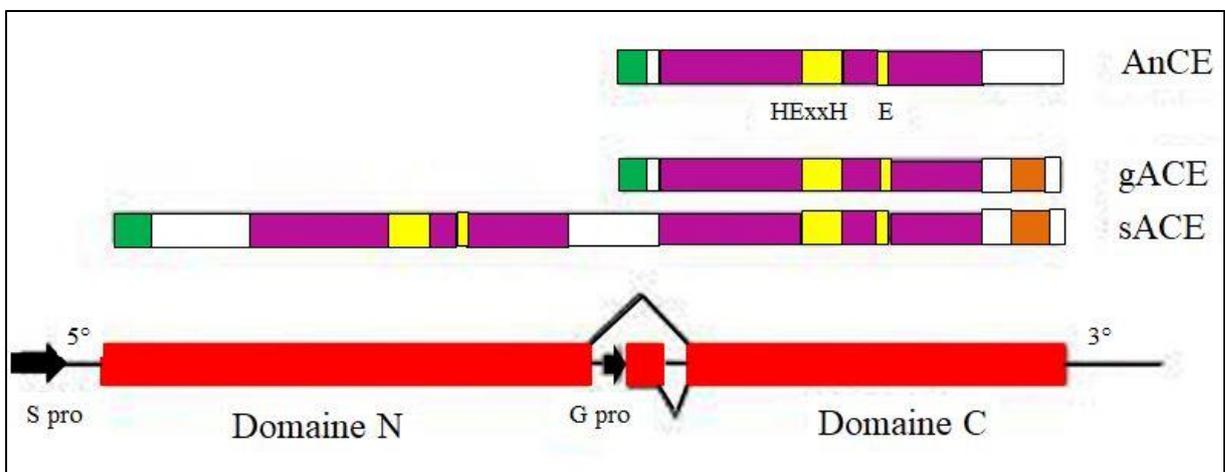


Figure 04. Structure des deux isoformes et de protéine de l'ECA (Coates, 2003).

(Les séquences dans la région centrale (violet) montrent une très forte homologie de séquence, délimitant l'étendue de la duplication. Le ou les sites actifs (jaune) sont disposés autour des résidus qui agissent comme des ligands du zinc. Toutes les formes d'ECA ont un peptide signal N-terminal (vert). Les formes de vertébrés ont une région hydrophobe C-terminale (orange) qui agit comme l'ancre membranaire C-terminale, tandis que les isoformes d'invertébrés (illustrés par AnCE) n'ont pas la membrane ancre, et sont donc des protéines solubles extracellulaires) (Coates, 2003).

1-3-1. Structure du gène de l'ECA

Le gène de l'ACE humain est localisé sur le bras long du chromosome 17 en position 17q23 (Benmansour, 2017). Il est composé de 21 kilobases (kb) de long et comprend 26 exons et 25 introns (figure 05).

La transcription des deux types d'ACE est régulée par des promoteurs génétiques spécifiques et distincts, localisés sur le même gène. Elle donne lieu à une ACE somatique en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ACE testiculaire, utilisant les

exons 13 à 26 (Benmansour, 2017). L'ACE somatique constitue l'iso-enzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires (cellules endothéliales vasculaires, cellules épithéliales rénales, testiculaires de Leydig), soit soluble et en libre circulation dans le plasma (Ramaraj et al., 1998).

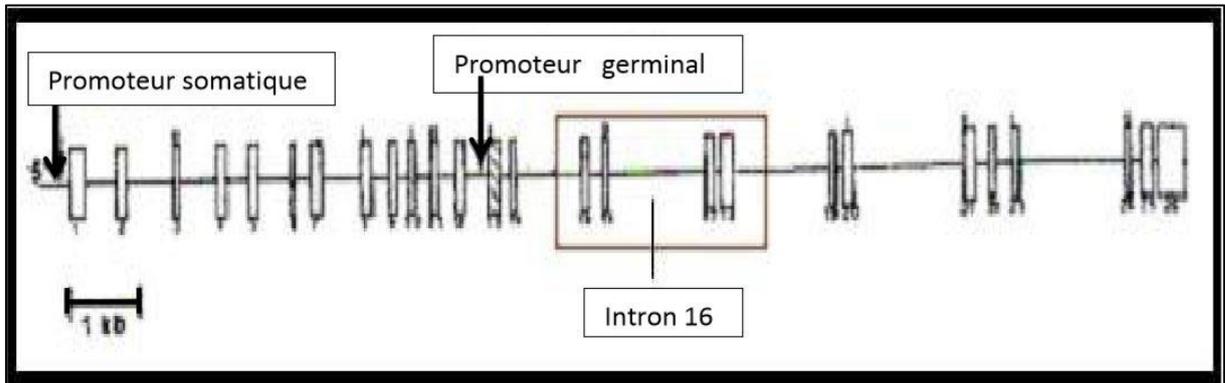


Figure 05. Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine.

2. Polymorphisme I/D de l'ACE

Le polymorphisme I/D du gène ACE a d'abord été rapporté par Rigat et ses collaborateurs en 1990 par analyse du polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP) et hybridation par Southern blot dans une étude qui a abordé le rôle du gène ACE dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ACE. Le clonage de l'ADNc de l'ACE a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion /délétion (I/D), qui consiste en la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb correspondant à une séquence Alu localisée au niveau de l'intron 16 du gène. Ce polymorphisme expliquerait entre 30 et 40% de la variabilité de la concentration plasmatique de l'ECA (figure 06).

La présence singulière de formes délétion ou insertion pour une séquence de 190 Pb reflète l'existence de deux allèles: I (Insertion) de 490 Pb et D (Délétion) de 190Pb et définit le polymorphisme du gène ECA I/D (Bouabsa, 2019).

Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygotes (ID), ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat et al., 1990). Les allèles I et D sont Co-dominants : les homozygotes DD et II ont respectivement les niveaux d'ECA les plus élevés et les plus bas, alors que les hétérozygotes ID ont un niveau intermédiaire.

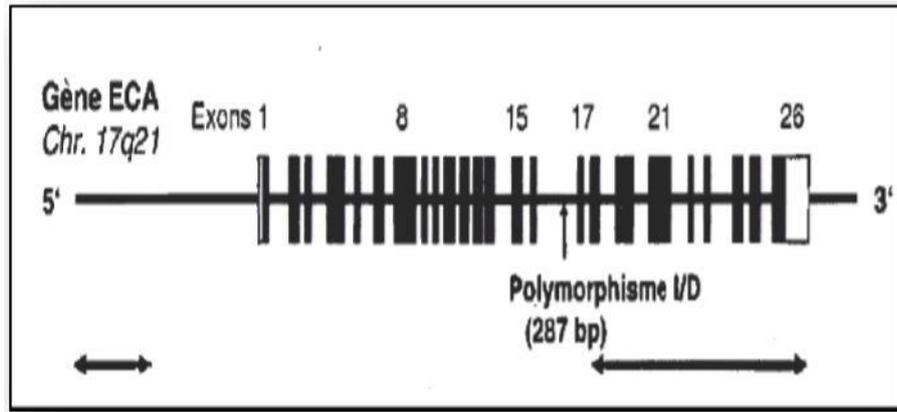


Figure 06. Représentation schématique de certains polymorphismes du gène *ECA* humain avec des positions (Barreto et krieger, 2003).

3. Association polymorphisme I/D du gène *ECA* et maladies

3-1. Polymorphisme I/D du gène *ECA* et Diabète

Le polymorphisme I/D est associé à la sensibilité à l'insuline et au risque d'intolérance au glucose dans une population non diabétique. Ces données sont en faveur de l'existence d'interactions entre le système rénine-angiotensine et le métabolisme du glucose (Maizou et Chougui, 2021).

3-2. Polymorphisme I/D du gène *ECA* et la schizophrénie

Les résultats de (Bouabsa, 2019) n'a montré aucune association entre le polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* et la schizophrénie, indiquant que ce polymorphisme ne joue pas un rôle important dans la schizophrénie. Cependant, la prévalence de l'allèle D de l'*ECA* dépendait de l'origine ethnique. Des études à plus grande échelle dans la population Algérienne et sur des populations d'ethnies différentes sont donc nécessaires pour mieux explorer la relation entre les polymorphismes du gène *ECA* et la pathogénie de la schizophrénie.

3-3. Polymorphisme I/D du gène *ECA* et hypertension (HTA)

Plusieurs études ont rapporté une association positive entre l'allèle D et l'hypertension artérielle. L'allèle D est un allèle de risque parce qu'il est associé à une activité *ECA* accrue, à l'hypertension artérielle. Les personnes portant le génotype DD ont une concentration plasmatique d'enzyme de conversion de l'angiotensine deux fois plus élevée que les personnes portant un génotype II ou ID.

La première méta-analyse sur ce sujet, publiée par (Staessen et al., 1996), incluant 23 études et composée de 28 groupes de cas-témoins avec un total de 6923 sujets, a indiqué un risque accru de 10% pour l'hypertension chez les sujets ayant un génotype DD par rapport à ceux portant le génotype II.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en sous-groupes en fonction du sexe, l'origine ethnique, l'âge moyen. Il y avait une relation significative entre l'allèle D et l'hypertension chez les femmes et chez les Asiatiques (Benmansour, 2017).

4. Covid-19 et ECAI

4-1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

L'un des principaux complexes de régulation de la pression sanguine, est distribué entre le sang circulant et l'espace péricellulaire de l'interstium tissulaire. Il participe en physiologie et en pathologie de la régulation de la vasomotricité et du remodelage tissulaire dans le système cardiovasculaire. Dans le cadre de ces effets, le système rénine-angiotensine tissulaire agit sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les fibroblastes, tandis que le système rénine-angiotensine plasmatique a pour cibles les cellules endothéliales et les leucocytes circulants. L'angiotensine II, peptide actif du système, déclenche différentes voies de signalisation aboutissant à une réponse fonctionnelle immédiate (hypertension artérielle), puis à une réponse structurale hypertrophiant et, enfin, à des réponses proinflammatoires et procoagulantes (Lannoy et al., 1997).

Dans des modèles expérimentaux d'athérosclérose, la perfusion d'angiotensine II induit la formation d'anévrismes, qui a été reliée à l'activation des leucocytes circulants. Des antagonistes de l'angiotensine II ont, dans ce type de modèle, un effet bénéfique sur le ralentissement de la formation des lésions d'athérosclérose (Maizou et Chougui, 2021).

4-2. Relation entre l'ECA et le Coronavirus

Pour entrer dans la cellule, le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (figure 07) (Xu et al, 2020). La fixation du SARS-CoV-2 sur l'ACE2 active une sérine protéase transmembranaire-2 (TMPRSS2), également fortement exprimée dans les poumons, et contribuant à la propagation du SARS-CoV-2. C'est par la fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire que le virus pénètre dans les cellules cibles. L'activité du virus sur un organe donné dépendrait de l'existence et du nombre des récepteurs ACE2 sur ses cellules. Toutefois, la concentration de l'ACE2 dépend

étroitement de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE1). Cette dernière convertit l'angiotensine I (décapeptide) en angiotensine II (octapeptide) par clivage des deux résidus d'acides aminés C-terminaux.

Des études scientifiques ont montré un lien étroit entre un polymorphisme du gène de *l'ECA1* et le développement du COVID-19. En effet, le gène de *l'ECA1* est sujet au polymorphisme, c'est-à-dire qu'il en existe plusieurs variantes, en l'occurrence D (Délétion) et I (Insertion) dans l'intron 16. Ce polymorphisme est associé à une faible expression du gène de l'ACE2. Les cellules sont alors moins dotées du récepteur qui permet au coronavirus de les infecter (Mechmeche et Tounsi, 2021).

Selon les chercheurs, la fréquence du polymorphisme du gène *ECA1* varie d'un pays à l'autre. Ils semblent en faveur d'une corrélation entre la prévalence de la maladie et le taux de mortalité et la fréquence de l'allèle D dans différentes populations étudiées les pays qui ont été le moins impactés en termes d'infections et de décès liés au COVID sont les pays où la fréquence de l'allèle D du gène est la plus élevée dans la population. Les auteurs indiquent que selon les dernières statistiques, une fréquence faible de l'allèle D est décrite dans des populations d'Asie sévèrement touchées par le virus (Chine et Corée) alors qu'une fréquence élevée de l'allèle D se retrouve dans les pays d'Europe de l'Est qui affichent des chiffres de prévalence et de mortalité plus bas. En général, plus on va à l'est de l'Europe, plus le polymorphisme D du gène *ECA1* est courant plus la COVID-19 est moins sévère (Delanghe et al., 2020).

Un polymorphisme de l'allèle D du gène de *l'ECA1* qui régule l'expression de *l'ECA2* sur la cellule a été constaté. L'allèle *ECA1* D est associé à une faible expression du gène de *l'ECA2* dont les cellules sont alors moins dotées du récepteur qui permet au coronavirus de les infecter (Mechmeche et Tounsi, 2021).

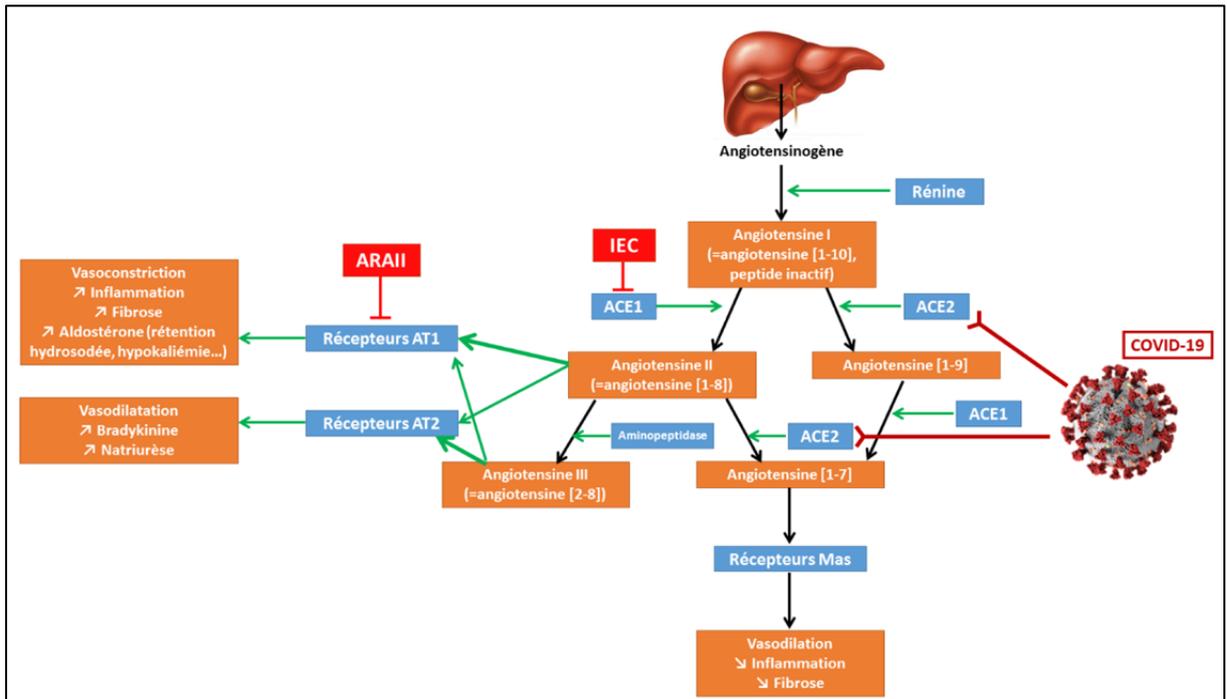


Figure 07. Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le COVID-19 (Anne-claire, 2020).

*Patients et
méthodes*

1. Patients

Notre travail pratique a été réalisé au niveau de laboratoire de Biologie et de génétique moléculaire au CHU Benbadis, Constantine et au laboratoire de Biologie Moléculaire au sein de la faculté des Sciences de la nature et de la vie, à l'Université Frères Mentouri, Constantine. L'étude que nous avons entreprise est transversale et prospective de type cas-témoins. Elle a été effectuée durant les mois d'Avril et de Mai 2022.

1-1. Populations d'étude

Notre prospection a porté sur deux populations résident dans l'Est et Sud de l'Algérie : l'une des témoins et l'autre des malades.

1-1-1. Population des témoins

Des personnes qui se sont portés volontaires appartenant à la population générale notée de référence. Cette population est formée d'un groupe de 30 sujets sains (présumés en bonne santé), des deux sexes âgés de 19 à plus de 60 ans.

1-1-2. Population des malades

Cette population est constituée de 36 malades des deux sexes ayant guéris et bien rétablis après leurs affections par la Covid-19. Ils sont âgés de 22 à 67 ans.

✓ Critères d'inclusion

- Tout sujet ayant guéris de son infection par le coronavirus au moins depuis deux à 3 mois.
- Les sujets des deux sexes résidents à Constantine, âgés de 19 à 70 ans ne présentant aucune pathologie décelable cliniquement au moment de prélèvement sanguins; ils étaient tous consentants pour leur participation à cette étude.

✓ Critères d'exclusion

- Les sujets refusant de faire le prélèvement.
- Les sujets ayant subi une transfusion récente, et les sujets malades.

2. Méthodes

2-1. Questionnaire et enregistrement des patients

Nous avons élaboré un questionnaire afin d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre étude à savoir : l'identité, l'âge, le sexe, les données cliniques et les

antécédents personnels et familiaux.... (Annexe 1). L'interrogatoire qui a été mené près des patients sélectionnés dans notre étude a duré environ 15 minutes.

2-2. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude chez tous les sujets. Les patients doivent être en position demi-assise.

Ce prélèvement préconisé pour l'extraction de l'ADN en vue de l'étude moléculaire a été réalisé selon les critères d'inclusions dans notre étude si le patient est consentant. Le sang a été collecté dans des tubes EDTA (anticoagulant et inhibiteur des nucléases), permettant ainsi à l'ADN de rester intact et de ne pas se dégrader) de 5 ml de sang total.

2-3. Étude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon deux étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivie d'une PCR (Polymérase Chaine Réaction) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène *ECA1*.

2-3-1. Extraction d'ADN

Pour réaliser les études génétiques, des échantillons d'acide nucléique doivent être fournis, l'ADN a été isolée des leucocytes à partir de 5ml de sang prélevé sur EDTA, les autres sources cellulaires peuvent être des biopsies (biopsie de villosités choriales ...).

Les méthodes d'extraction des acides nucléiques sont diverses. Celle employée dans notre étude est une méthode utilisant un solvant inorganique le Na Cl.

✓ Principe

L'extraction de l'ADN consiste à isoler les leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges et les traités par :

- ✦ Un détergent, (SDS) le Sodium dodecyl sulfate : il possède une action lytique sur les membranes cellulaires.
- ✦ Une protéinase K : il dénature et dégrade les protéines.

Dans le lysat, L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. . Le surnagent ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation. (Protocole en annexe).

2-3-2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA1

Le polymorphisme I/D du gène de l'ECA a été mis en évidence par la détection de la présence (allèle I, insertion) ou de l'absence (allèle D, délétion) d'une séquence de 287-pb dans l'intron 16 du gène de l'ECA par une technique de PCR classique d'une électrophorèse sur gel d'agarose.

✓ Amplification par PCR

La PCR, réaction de polymérisation en chaîne, est une technique fondamentale de la biologie moléculaire permettant d'obtenir, à partir d'un fragment d'ADN, d'importantes quantités d'une séquence d'ADN spécifique. Cette amplification repose sur la réplication d'une matrice d'ADN double brin. Elle se réalise en trois phases :

- Une phase de dénaturation : Cette étape consiste à séparer par la chaleur les deux brins en rompant les liaisons hydrogènes.
- Une phase d'hybridation avec des amorces
- Une phase d'élongation.

Les produits de chaque étape de synthèse servent de matrice pour les étapes suivantes, ainsi on réalise une amplification exponentielle.

✓ Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Un milieu réactionnel de la PCR ou un mix de PCR d'un volume final de 10 µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification in vitro (la Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (tableau 5).

Tableau V. Amorces utilisées pour l'amplification du gène ECA.

Les amorces	Séquence nucléotidique
ECA 1F (Forward)	5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3
ECA 1R (Reverse)	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'

Après avoir préparé le mix de la PCR (tableau 6), selon le nombre d'échantillon, nous avons pris 9 µl de ce mélange avec 1µl d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet.

Tableau VI. Composants du milieu réactionnel de la PCR

Mix	Concentration finale	Volume (µl) / tube dePCR
H2O	/	4,02
dNTP (10 mM)	2 mM	1,6
MgCl ₂ (50 mM)	1,5 mM	0,3
Tampon 10X	1X	1
ECA 1F (20 pmol/l)	2,5 pmol/l	1
ECA 1R (20 pmol/l)	2,5 pmol/l	1
Taq polymérase	0,04 U	0,08
Total du volume	9ml	9 ml
ADN	/	1

✓ **Déroulement des cycles de la PCR**

Le déroulement des cycles de la PCR est assuré par un thermocycleur (Eppendorf) et les conditions d'amplification sont présentées dans le tableau 07.

Tableau VII. Conditions d'amplification de la PCR.

Nombre de cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
X 1	Dénaturation initiale	94	5 min
X 35	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	52	30 s
	Élongation	72	30 s
X1	Élongation finale	72	3 min

2-3-3 Contrôle des produits de la PCR

➤ Préparation du gel d'agarose à 2 %

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2 %. Le gel est préparé en mélangeant 2 g d'agarose et 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium).

Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale après mise d'un peigne pour créer des puits de dépôt. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

➤ Migration électrophorétique et révélation par autoradiographie

Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl de produit d'amplification mélangé avec 2 µl d'un tampon de charge qui permet d'alourdir les fragments et de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-).

Un marqueur de poids moléculaire 100 pb est déposé dans le dernier puit pour déterminer approximativement la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous une tension de 100 volts pendant 30 minutes.

Après la migration, le gel est mis sur une table dans une chambre noire soumise au rayon UV. Les molécules de Bromure d'Ethidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de même taille. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

➤ Profil électrophorétique

En fonction des génotypes, les sujets ont été classés : homozygotes II, hétérozygotes ID et homozygotes DD du gène *ECA1* ; la photo de migration des amplimères de l'*ECA1* sur gel d'agarose à 2% (figure 09) donne :

- Dans le cas de l'insertion une taille des bandes attendue de 490 pb génotype homozygote II ;
- Dans le cas de la délétion, 190 pb génotype homozygote DD

- Dans le cas d'hétérozygote représente deux bandes de 190 et 490 pb, génotype ID (Figure 08).

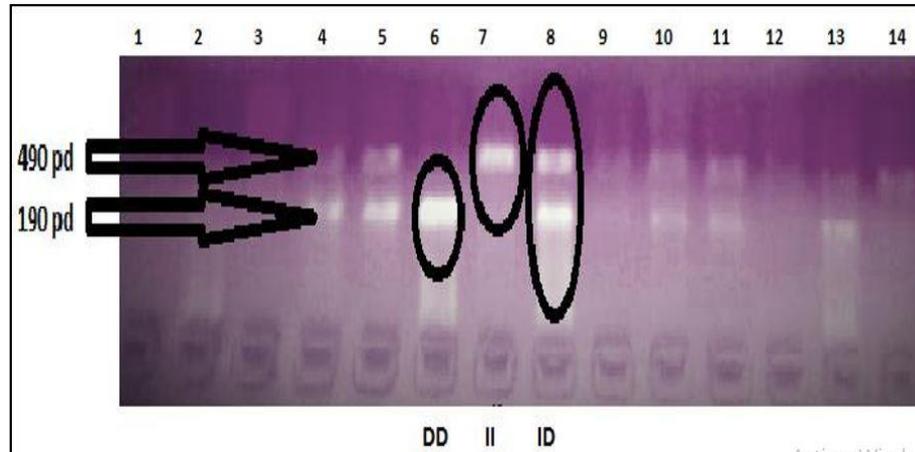


Figure 08. Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2% (Zeghib et Tiliani , 2019).



Figure 09. Notre profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2% (PCR négative à refaire)

3. Analyses statistiques

Les résultats statistiques ont été traités par l'Excel. Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisées dans cette étude.

3-1. Calcul de l'Odds Ratio

Pour calculer l'Odds Ratio nous avons établi un tableau de contingence, il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne (Tableau 7).

Tableau VIII. Contingence pour le calcul de l'Odds Ratio

	malades	Témoins	Total
Présence du facteur présumé de risque de maladie (exposés)	A	B	a+b
Absence du facteur présumé de risque de maladie (non-exposés)	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Le calcul de l'Odds Ratio se fait par la formule suivante :

$$OR = \frac{a.d}{b.c}$$

L'Odds Ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence<5%). Dans ce cas l'Odds Ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

3-2. Les intervalles de confiance (IC)

Les intervalles de confiance ont été calculés par la méthode de Cornfield. L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de Certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouvé la valeur réelle. La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais Seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon.

3-3. Choix de la "p value"

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation

des résultats. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision. Le seuil 0.01 doit être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive, on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

Dans notre étude on a utilisé le logiciel « statistiques médicale et épidémiologiques » (https://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html) pour vérifier nos résultats.

Résultats et discussion

1. Etude statistique

Dans notre partie pratique, nous avons effectué une distribution selon l'âge et le sexe des deux populations étudiées. Ensuite nous avons procédé à la classification des cas de Covid19, selon les facteurs de risque : IMC, tabagisme, certains caractéristiques cliniques et paramètres épidémiologiques : symptômes, antécédents médicaux, pathologie et mode d'infection... Enfin nous nous intéressés à décrire l'aspect génétique concernant les groupes sanguins et le génotypage (I/D) de l'ECA dans les deux populations de témoins et celle des malades.

1-1. Facteurs de risque

1-1-1. Répartition des sujets selon le sexe

Nous avons inclus dans cette étude :

- 40 témoins répartis en 19 hommes et 21 femmes
- 36 malades rétablis de la COVID-19 répartis en 11 hommes et 25 femmes (figure 10).

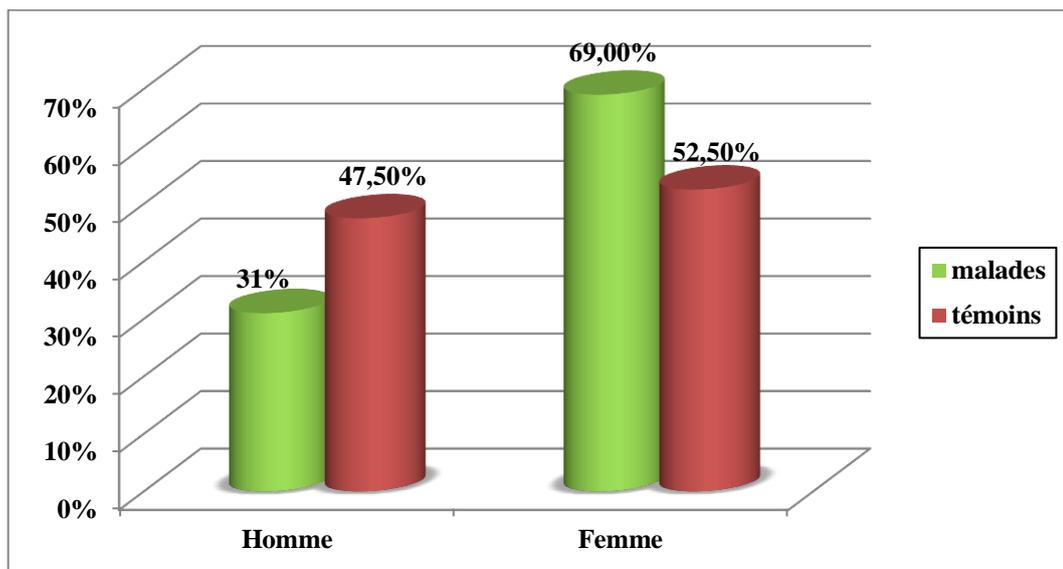


Figure 10. Répartition des patients et des témoins selon le sexe

▪ Répartition des témoins selon le sexe

Notre étude a porté sur 40 témoins. Nous remarquons que 52,50% des témoins sont de sexe féminin alors que 47,50% des témoins sont de sexe masculin. (Figure 10).

▪ Répartition des patients selon le sexe

Notre étude a porté sur 36 patients. Nous remarquons que 69% des cas atteints de COVID-19 sont de sexe féminin et 31% des cas sont de sexe masculin. Ce résultat peut signifier que les femmes sont plus à risque que les hommes. Cette prédominance féminine ne

prouve pas toutes les références citées, qui montrent qu’il y a une domination masculine avec 58,1% chez les hommes versus 41,9% chez les femmes (DGPPS Algerie, 2020).

Aux États-Unis, deux fois plus d’hommes meurent du Covid-19 que de femmes. De même, 69% des décès dus au coronavirus en Europe occidentale concernent des hommes. Des tendances similaires ont été observées en Chine et ailleurs.

Une autre étude a trouvé que parmi les patients hospitalisés à New York 61 étaient des hommes (Goyal et al., 2020). Et à l’échelle européenne la proportion d’hommes hospitalisés en unité de soins intensifs est encore plus élevée, s’élevant à 70_80% (Steck, 2021).

La réponse immunitaire des femmes au Covid-19 serait plus forte, selon Philip Goulder, professeur d’immunologie à l’Université d’Oxford. ‘‘La réponse immunitaire plus agressive et plus efficace chez les femmes que chez les hommes’’.

La prédominance féminine dans notre étude s’explique par les raisons suivantes :

- plus des femmes ont accepté de nous aider dans notre recherche.
- les femmes ont un taux de survie plus élevé que les hommes, ce qui reflète leur nombre.

1-1-2. Répartition des sujets selon l’âge

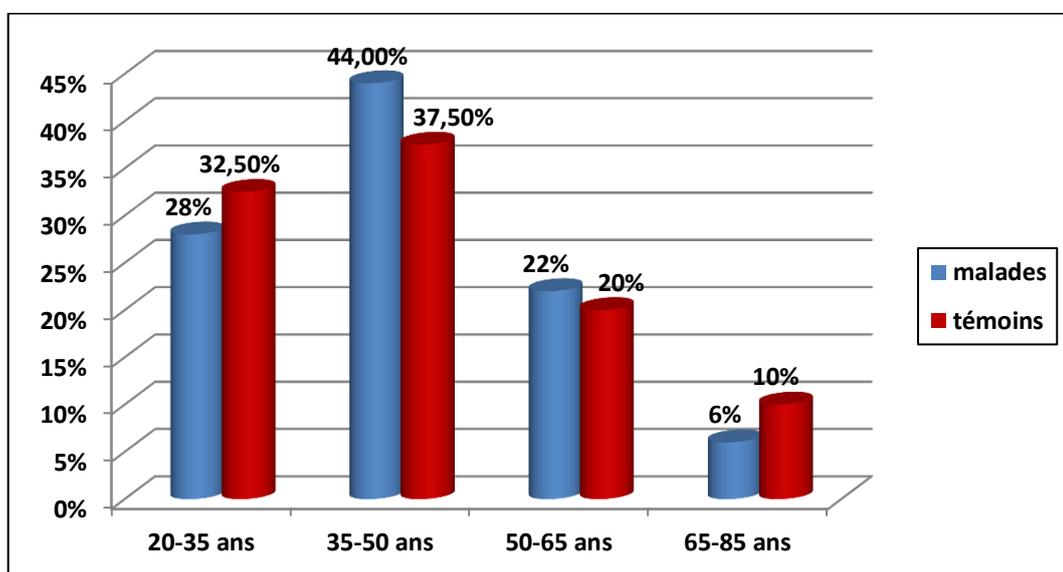


Figure 11. Répartition des patients et des témoins selon les tranches d’âge

D’après les résultats obtenus (figure 11), on constate que les tranches d’âge des témoins et de malades suivent le même ordre de répartition de façon que la tranche d’âge la plus fréquente dans deux groupes celle de 35_50 ans. Ce résultat est en accord avec l’étude

algérienne menée par (Abdelbassat et al., 2020), ainsi que d'autres travaux étrangers (Carignan, 2020). Suivie par la tranche la plus jeune (20_35 ans) puis les tranches de 50_65 ans et 65_80 respectivement.

D'autre part, dans notre résultat nous remarquons qu'il n'y a aucun cas de COVID-19 chez les enfants. Le travail de (Brahimi et al., 2020) montre que les enfants et les jeunes adolescents représentent moins de 3% des patients hospitalisés dans CHU de Beni Messous à Alger.

1-1-3. Répartition de la population selon l'indice de masse corporelle (IMC)

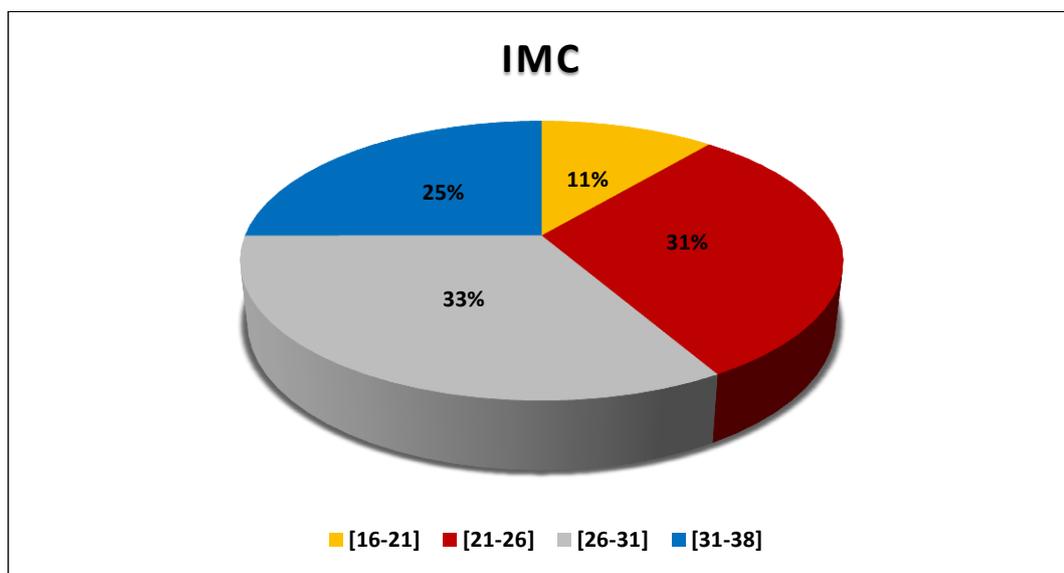


Figure 12. Répartition de la population selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Selon les données obtenues, nous remarquons qu'il y a 25% des patients qui sont obèses ($31 < IMC < 38$). D'autre part il y a 33% des patients en surpoids ($26 < IMC < 31$). Alors que 31% des patients avec un poids normal ($21 < IMC < 26$) et 11% des patients avec un poids maigre ($16 < IMC < 21$). Il semble qu'il existe une relation entre l'obésité ou le surpoids et l'infection par la covid-19 dans notre recherche. (Figure 12).

Selon Poignon, 2021, l'obésité était un facteur de risque d'hospitalisation et de décès, en particulier chez les adultes de moins de 65 ans. Les chercheurs ont pu constater que le surpoids est le deuxième meilleur indicateur d'hospitalisation et de risque accru de décès chez les personnes souffrant du Covid-19 (Poignon, 2021).

Dans certaines recherches, il a été observé que 6919 patients ont été atteints par virus en Californie entre le 13 février et le 2 mai. "Ces données montrent que par rapport à ceux

ayant un IMC normal (18,5 à 24 kg / m²), le risque de décès a plus que doublé pour les patients ayant un IMC de 40 à 44 kg / m²" explique le rapport. Il a presque doublé à nouveau pour les personnes ayant un IMC de 45 kg / m² (Poignon, 2021).

Il a été également prouvé que les patients obèses sont potentiellement plus contagieux que les personnes sveltes. L'obésité prolonge la durée de l'excrétion virale. Les patients obèses ont tendance à excréter le virus pendant une durée plus longue de 42 % par rapport aux personnes qui ne sont pas obèses (Zhou Y et al., 2019 ; Abdalazim A et al., 2020). L'excrétion virale prolongée peut être liée à la réduction de la capacité à produire des interférons, ce qui peut permettre le prolongement de la réplication du virus (Abdalazim A et al., 2020).

1-1-4. Répartition des patients selon le tabagisme

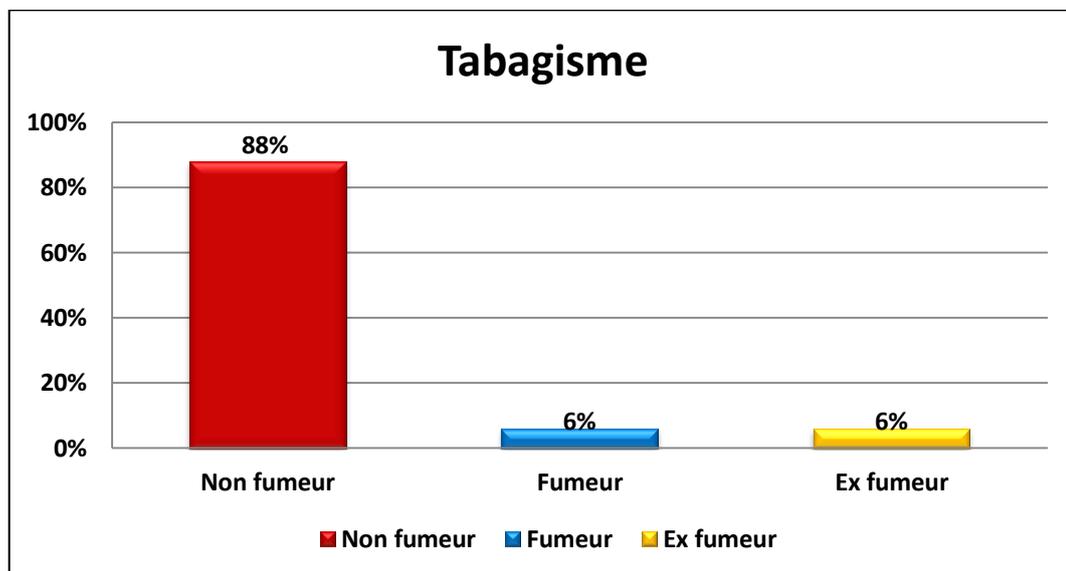


Figure 13. Répartition des patients selon le tabagisme

A partir de nos résultats nous observons que presque tous les cas étaient des non-fumeurs, ce qui est en raison de la prédominance féminine de notre échantillon (69 %), les femmes ne fument pas dans la plupart des cas (figure 13). Donc nos résultats ne sont pas en accord avec la plupart des études confirment que fumer augmente le risque d'infection au covid-19.

La prévalence du tabagisme est très élevée chez les hommes (52,1 %) et faible chez les femmes (2,7 %) (Parascandola et Xiao, 2019).

Les pathologies liées au tabac peuvent en elles-mêmes être directement responsables d'une plus grande gravité d'évolution de la Covid-19 chez les fumeurs ou anciens fumeurs. En effet, l'impact direct du tabagisme sur les pathologies de l'appareil respiratoire (BPCO, phénomènes inflammatoires) donne aux fumeurs une plus grande vulnérabilité. Il est licite de faire le parallèle avec l'épidémie 2012-2015 de MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), dont le coronavirus avait occasionné des symptômes similaires à ceux de la Covid-19, avec une augmentation du risque de complications et de décès chez les patients fumeurs. (Park et al., 2018).

1-1-5. Répartition des patients selon le type de profession

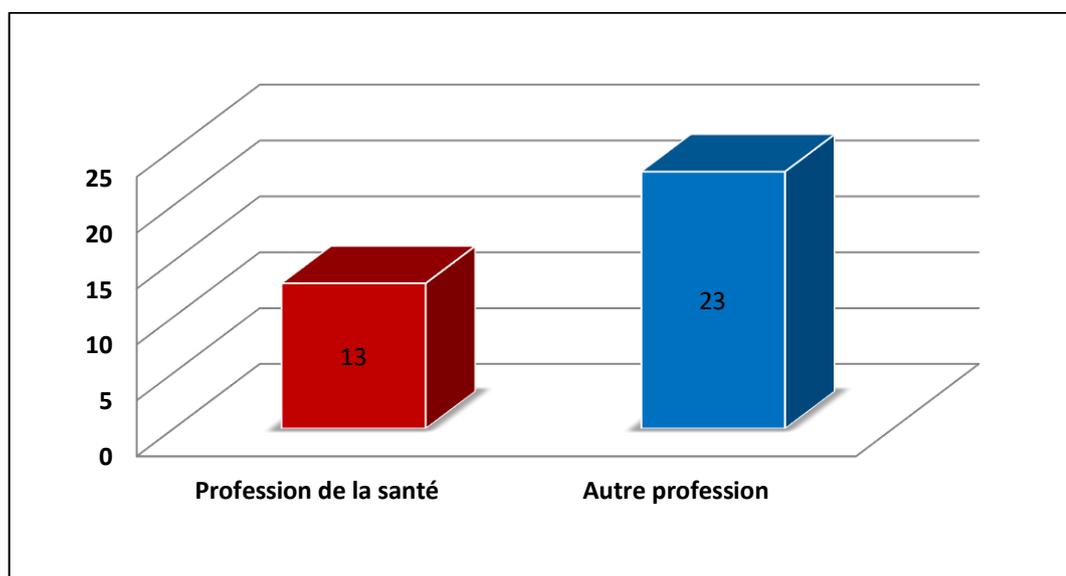


Figure 14. Répartition des patients selon le type de profession

Notre enquête montre que les patients travaillant dans les secteurs de la santé semblent moins touchés par l'infection de la COVID-19, (13 patients), que ceux exerçant d'autres professions (23 patients). Ces résultats sont en accord avec celles de l'organisation mondiale de la santé qui montrent que les professionnels de la santé représentent 2,09% de la population infectée (OMS, 2020).

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les professionnels de la santé sont plus prudents et se précipitent pour appliquer les consignes de précaution, contrairement à ceux qui travaillent dans d'autres secteurs. Cependant, nous ne pouvons pas le confirmer car il existe de nombreux cas des victimes du coronavirus dans le secteur de la santé sont gravement malades et meurent même. Par ailleurs, le respect des consignes de précaution et de sécurité

découle des personnes sans rapport avec le type de fonction de la personne, par conséquent, Malheureusement, le coronavirus a eu de ceux parmi les plus prudents.

1-2. Les paramètres épidémiologiques

1-2-1. Répartition de la population selon le mode de transmission de virus

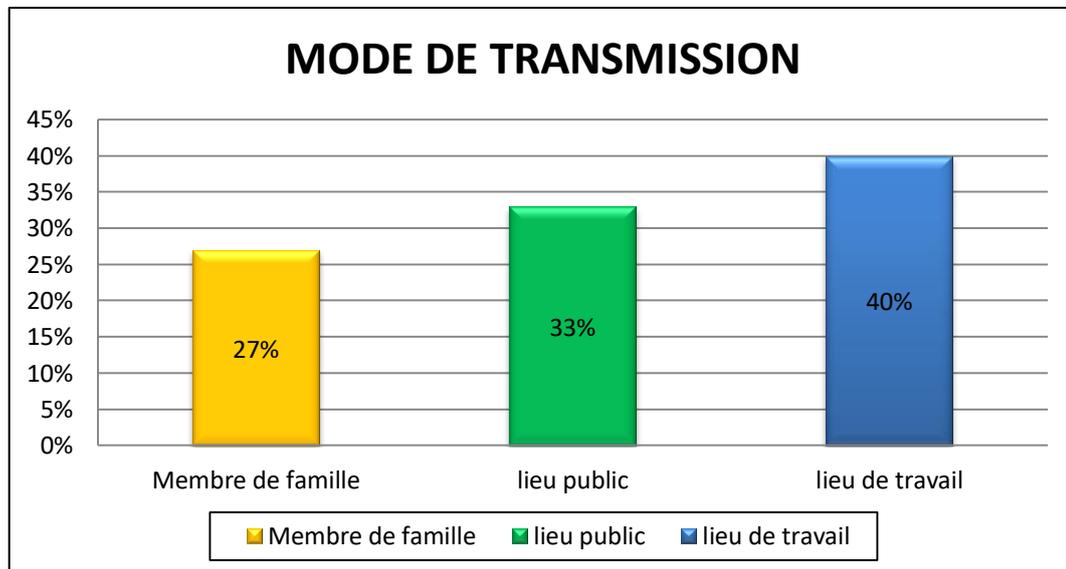


Figure 15. Répartition de la population selon le mode de transmission de virus

La figure 15 illustre Répartition de la population selon le mode de transmission de virus. On remarque que le mode de transmission de la maladie est largement sur le lieu de travail de 40% suivi par les lieux public de 33%, cela justifié par le contact étroit des personnes avec d'autres infectées et le manque de respect de protocole sanitaire. Quant à la transmission par les membres de la famille, elle représente 27%.

Les résultats de quelques études chinois, comme celles menées par La Hanzhong Université of Science and Technologie (en Chine), indiquent que le taux de contamination chez les contacts familiaux était d'environ 16,3 %, ce qui signifie qu'une personne atteinte par le Covid-19 aura environ 1 chance sur 6 de transmettre le coronavirus Sars-Cov-2 aux membres de sa famille. Il est à noter que le taux de contamination était plus élevé dans le cas de conjoint(e)s des malades (d'environ 27,8 %) (OMS ,2021).

1-2-2. Répartition de la population selon le lieu de transmission

D'après la figure 16, on note que le taux de transmission de la maladie dans la ville de résidence a été estimé à 74% du nombre total de personnes infectées, alors que 26% de personnes infectées ayant voyagé pendant la période pandémique.



Figure 16. Répartition de la population selon le lieu de contamination

Selon l’OMS, plusieurs épisodes de transmission survenus dans certains espaces clos font évoquer une transmission possible par des aérosols. Il s’agit pour la plupart de conditions particulières (milieux clos surpeuplés, possiblement mal ventilés comme les bureaux, les écoles, les supermarchés et les moyens de transports ...etc.

1-3. Les caractéristiques cliniques

1-3-1. Répartition des patients selon les symptômes apparus

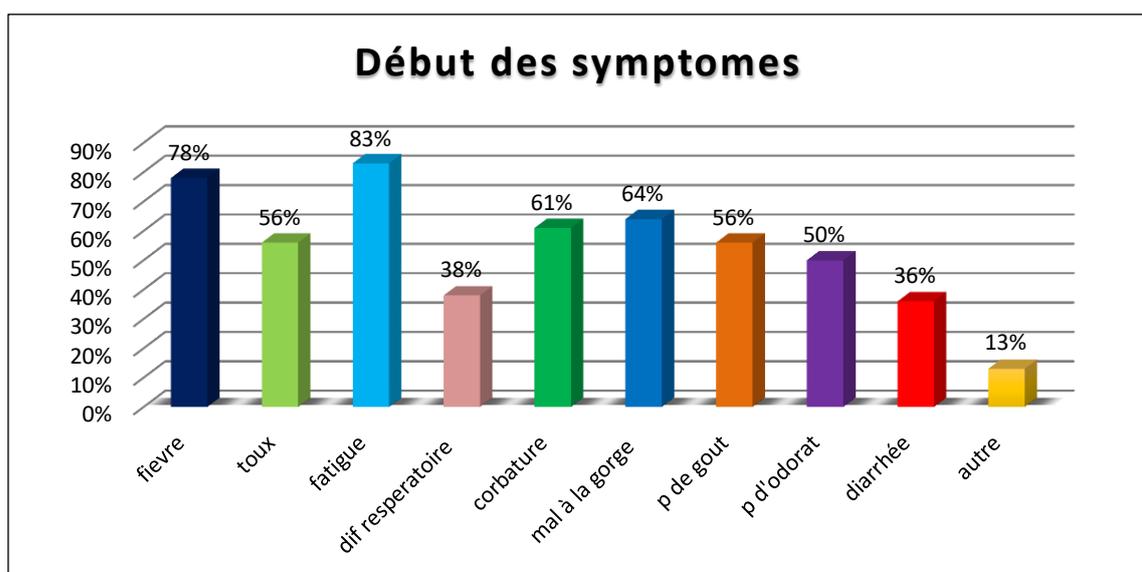


Figure 17. Répartition des patients selon les symptômes apparus.

Concernant les signes cliniques, les principaux symptômes sont représentés dans la figure 18. La plupart des patients présentaient principalement une fatigue (83%), une fièvre (78%), un mal à la gorge (64%) et des courbatures (61%) (Figure 17).

D'autres symptômes sont apparus. Notamment la toux, la perte de goût (anosmie) et de l'odorat (agueusie), les difficultés respiratoires et la diarrhée avec 56%, 56%, 50%, 38% et 36% respectivement.

Selon une revue systématique avec méta-analyse sur les caractéristiques cliniques de la COVID-19 (Fu et al., 2020) en chine, les symptômes communs aux patients de réanimation étaient la fièvre (50-98%), la fatigue (38%), la toux (66-88%), la dyspnée (63,5-88%) et les expectorations (42%).

D'après les études de Wu et al., Guan et al., Et Zhou et al., les signes cardinaux du COVID-19 associaient une fièvre (88,7-94%) et une toux (67,8-81,1%) survenant dans les premiers jours.

1-3-2. Répartition des patients selon l'état de conscience

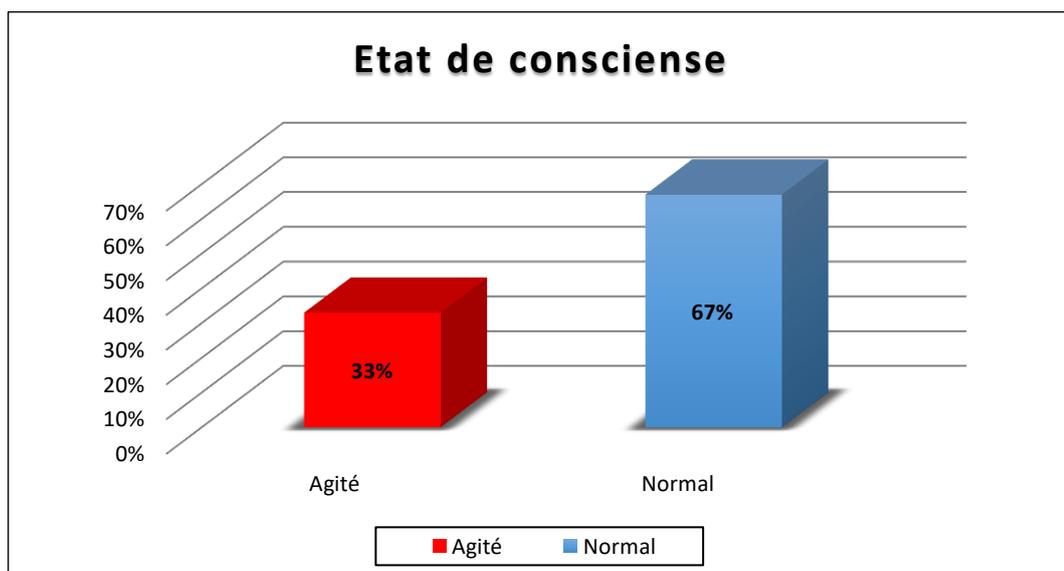


Figure 18. Répartition des patients selon l'état de conscience

D'après la figure 18, nous remarquons que la majorité des patients (67%) atteint de COVID-19 présente un état de conscience normal, alors que seulement 33% des patients sont agités. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que notre population est majoritairement composée de jeunes qu'ils ont plus de résistance à l'atteinte.

1-3-3. Répartition des patients selon le type de test effectué

Les résultats obtenus montrent que le diagnostic de la maladie de COVID-19 de 20 patients a été effectué par le test sérologique à cause de sa rapidité. Ce type de tests permet donc d'identifier les personnes ayant été infectées, qu'elles aient été symptomatiques ou asymptomatiques. Il existe un grand nombre d'anticorps, les plus recherchés (et documentés) sont les immunoglobulines M (IgM) et G (IgG). Le délai de réponse varie de quelques minutes à quelques heures, selon la méthode utilisée. Quant au test RT-PCR, il a été réalisé pour 10 patients. Ce test est plus efficace que le test sérologique. Il vérifie directement la présence du virus dans l'organisme en prélevant un échantillon dans la gorge d'une personne. Le test sérologique NASAL est moins utilisé (6 patient) (Figure 19).

L'étude menée par Service Presse - Haute Autorité de Santé (HAS) prouve que les tests sérologiques peuvent être utilisés de façon optimale à partir d'une semaine après l'apparition des symptômes et ils détectent des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le virus SARS-CoV2 et les tests RT-PCR permettent un diagnostic lors de la phase aiguë du COVID-19 (Florence, 2020).

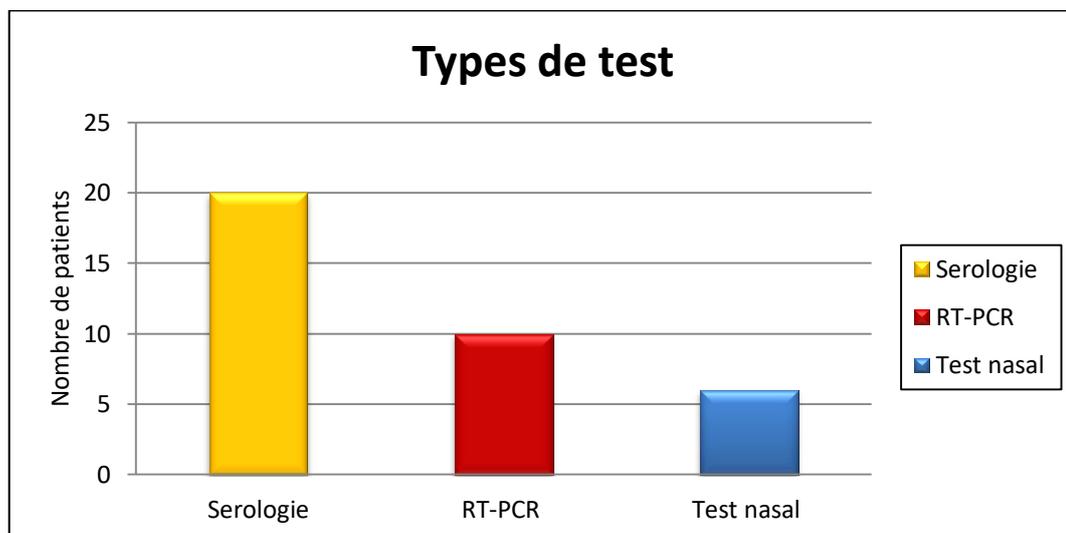


Figure 19. Répartition des patients selon le type de test

1-3-4. Répartition des patients selon le type de prise en charge

Selon la figure 20, 62% des patients ont reçu un confinement, ils sont isolés et surveillés à domicile et ils ne nécessitent pas une hospitalisation. Cette population est majoritairement composée de jeunes qui sont beaucoup plus sujettes à présenter des formes simples, peu symptomatiques ou asymptomatiques de la maladie. Alors que 38% ont été hospitalisés. Quelques études ont montré que l'âge médian des patients hospitalisés était

compris entre 47 et 56 ans avec des intervalles interquartiles resserrés (43 à 60ans dans l'étude de Wu et al., 35 à 58 ans dans l'étude de Guan et al., et 46 à 67 ans dans l'étude de Zhou et al.,

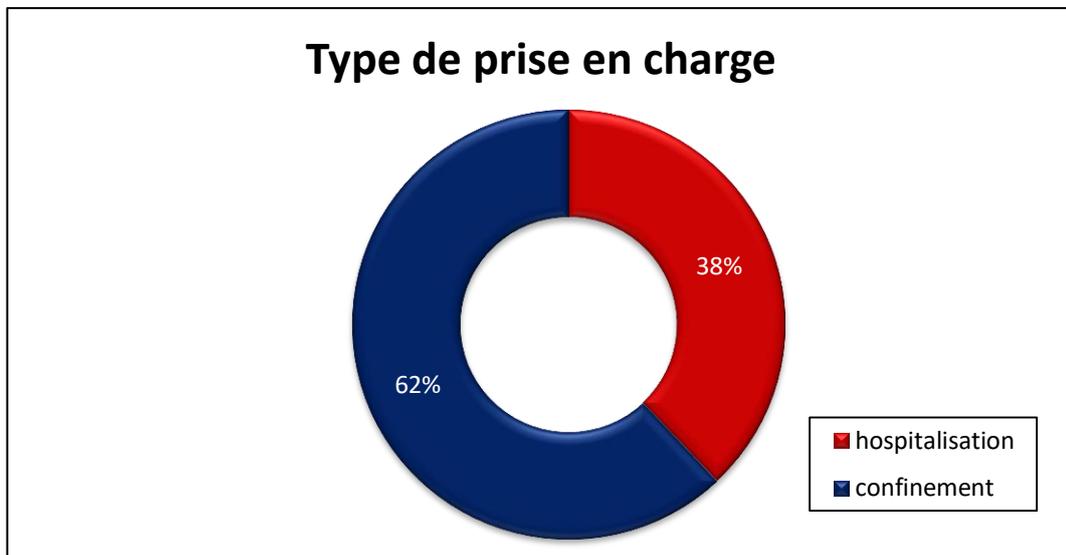


Figure 20. Répartition des patients selon le type de prise en charge

1-3-5. Répartition des patients selon les antécédents pathologiques

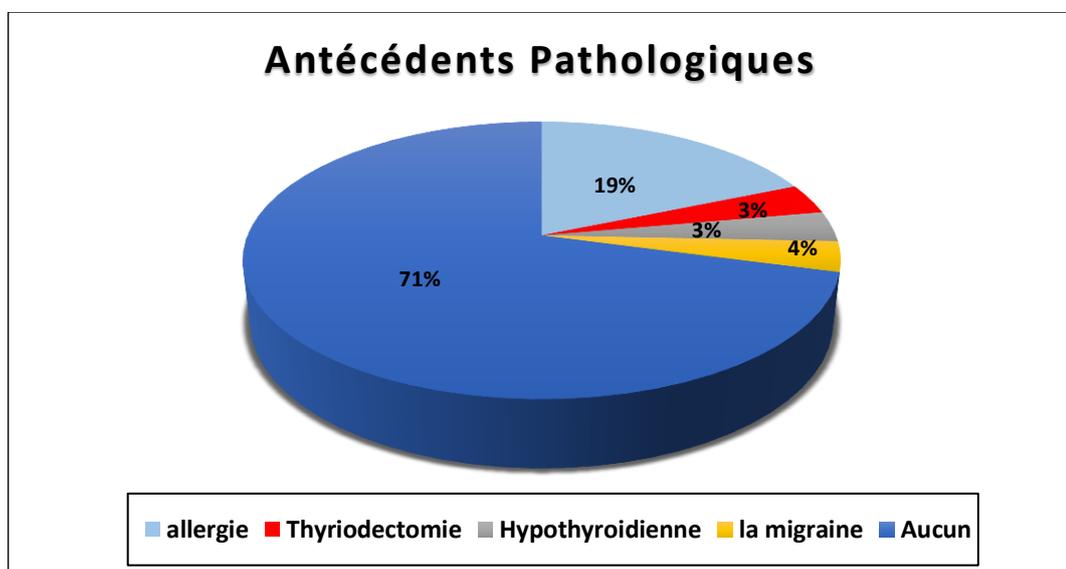


Figure 21. Répartition des patients selon les antécédents pathologiques

Dans notre recherche nous avons suspecté plusieurs antécédents de maladies qui pouvaient aggraver l'état de la personne affectée par la covid19. Nos résultats montrent que la plupart des patients ne souffrent d'aucune autre maladie (71 %), par contre, on remarque que 10% des personnes souffre d'allergie, 4% de la migraine, 3% de la thyroidectomie et 3%

de l'hypothyroïdienne, cela peut déduire aucune relation significative entre les antécédents de pathologies et la covid19 (figure 21).

Ces résultats ne correspondent pas aux résultats de la littérature à cause de nombre limité de patients inclus dans notre recherche.

1-3-6. Répartition de la population selon la vaccination

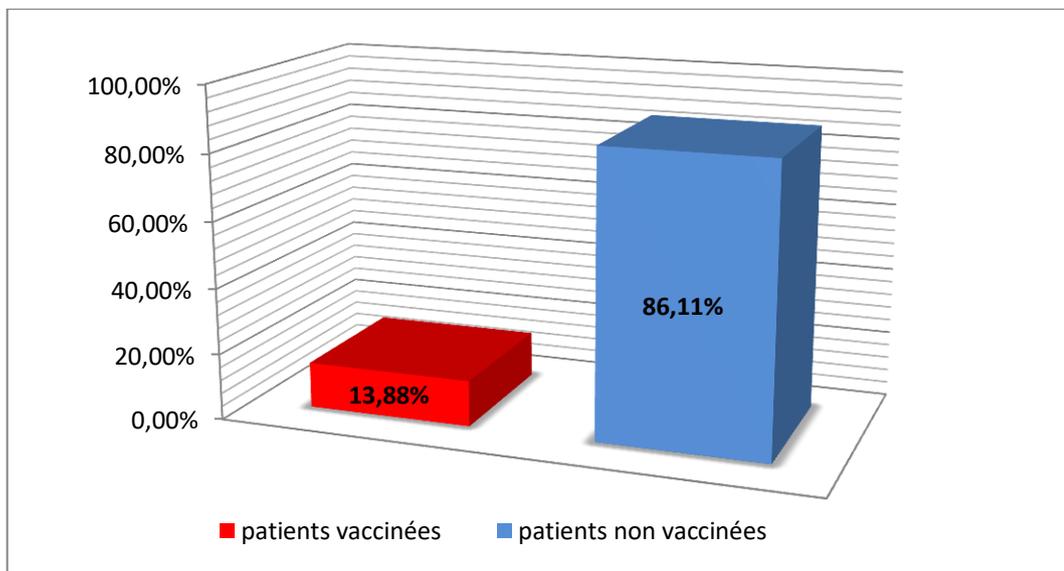


Figure 21. Répartition de la population selon la vaccination

Les résultats obtenus dans notre étude (figure 22) montrent que le taux de patients vaccinés est de 13,88%, une fréquence très réduite par rapport aux autres pays du nord africains ou à travers le monde (Tableau statistique des vaccins en annexe). Nos résultats sont précisément en accord avec ceux de l'organisation mondiale de la santé qui rapporte que le taux de la population complètement vaccinée en Algérie est de 13,9%.

Le taux faible de vaccination n'est pas exclusif en Algérie car à travers le monde, le vaccin anti COVID a connu plus de rejet que d'accepter de se faire vaccinés et ce avec des degrés variables selon le type de vaccin et /ou la mentalité de chaque populations ;

Le refus de vaccins anti COVID-19 dans notre population peut être dû essentiellement à plusieurs raisons qui se sont diffusées dans la société algérienne ce qui a ralenti le rythme de la vaccination :

- La peur des effets secondaires du vaccin à court et à long terme.
- Les arguments des anti-vaccins contre la Covid-19 ont continué de se diffuser comme :

“Des personnes vaccinées meurent du Covid-19”, "l'ARN messenger modifie notre code génétique", "on peut transmettre le virus même en étant vacciné" Les vaccins contre le Covid-19 ont été développés trop rapidement, on ne peut pas leur faire confiance" "Ils sont inefficaces face à certains variants comme Delta" "Les vaccins à ARN messenger, comme Pfizer, peuvent provoquer des cancers"

2. Etude génétique

2-1. Prédisposition génétique due aux groupes sanguins

La figure 23 montre que les groupes sanguins O et B avec un Rhésus positif ont un taux d'infection très élevé avec 36% et 33% respectivement. En ce qui concerne les patient de groupes A et AB, ils sont moins infectés par rapport aux groupes O et B avec un taux de 11% et 8% respectivement pour le rhésus positif et 5,5% pour le rhésus négatif positif. Ce résultat semble être une preuve d'associations entre les groupes sanguins ABO et Rh et COVID-19 dans notre population.

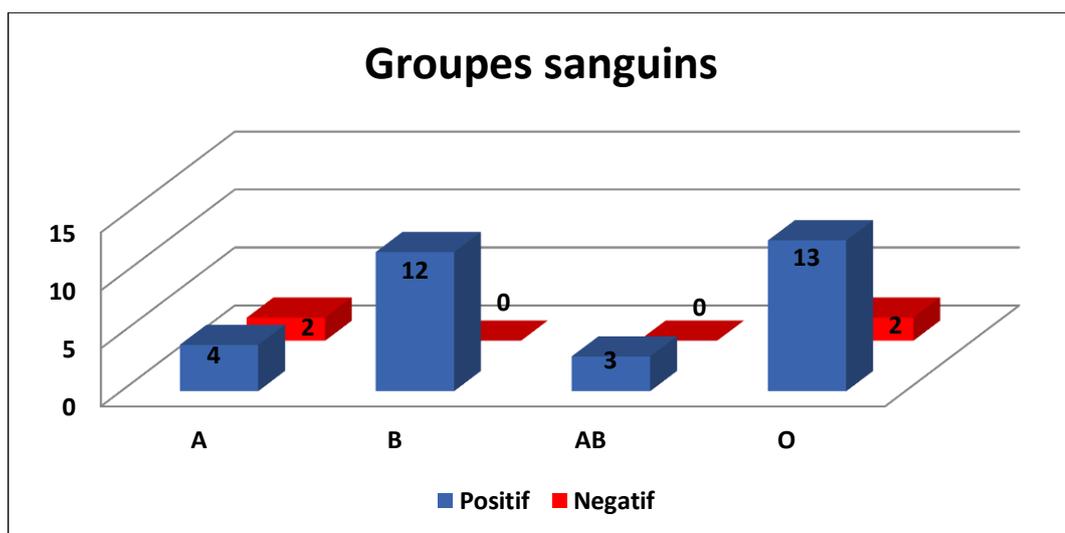


Figure 23. Répartition des patients selon groupe sanguin

Contrairement à certaines études comme celle de Dana Devine, scientifique en chef de la société canadienne du sang, relèvent que les personnes des groupes sanguins A et AB sont plus susceptible de contracter une forme sévère de la COVID-19 que les personnes des groupes B et O. Cette différence de résultats peut être expliquée par le nombre limité de nos patients qui sont déjà guéris.

2-2. Étude de polymorphisme (I/D) de l'ECA

L'étude génétique du polymorphisme de l'ECA1 a concerné 33 témoins et 25 malades. Le polymorphisme I/D du gène ECA indique la présence de formes délétères ou insérées pour une séquence de 190 Pb montre l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 Pb et D (Délité) de 190 Pb, donc trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (figure 24).

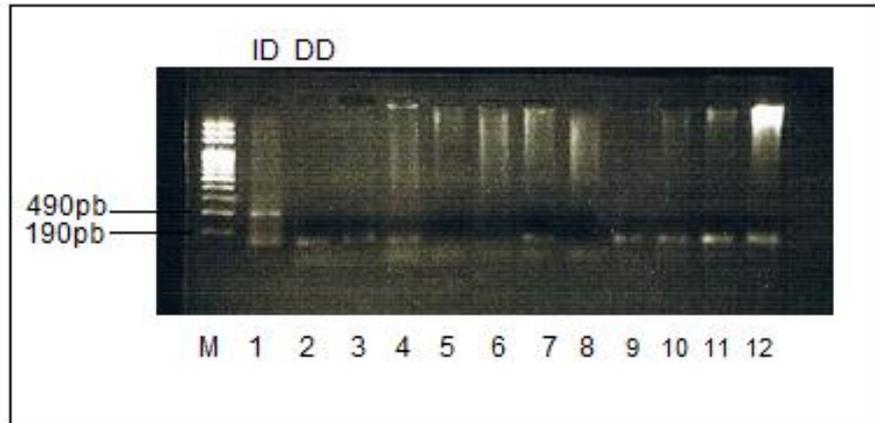


Figure 24. Profil électrophorétique des différents génotypes obtenus par PCR du gène ECA1 sur gel d'agarose 2% (M : marqueur de taille, les puits 1,2,3 ..Échantillons amplifiés)

2-2-1. Répartition des fréquences génotypiques du gène ECA

Tableau IX. Fréquences alléliques de l'ECA chez les deux groupes

	Témoins		COVID-19	
	(N)	(%)	(N)	(%)
I/I	1	3	0	0
I/D	13	39,4	2	8
D/D	19	57,6	23	92
Total	33	100	25	100

Nos résultats montrent une fréquence élevée du génotype homozygote D/D chez les témoins, elle est estimée à 57,6% (33,3% chez les hommes et 24, 3% chez les femmes), suivi par le génotype hétérozygote I/D qui est présent par 39,4% (21% chez les hommes et 18,2% chez les femmes) et enfin le génotype I/I avec une fréquence très réduite estimée à 3% chez les femmes (figure 25). Cette répartition n'est pas respectée dans le groupe de nos malades du

moment que la plupart appartient aux génotypes homozygote DD avec 92 % (24% pour les hommes et 68% pour les femmes) et le reste appartient aux génotypes (I/D) avec 8% (4% sont des femmes et 4% sont des hommes) (figure 26).

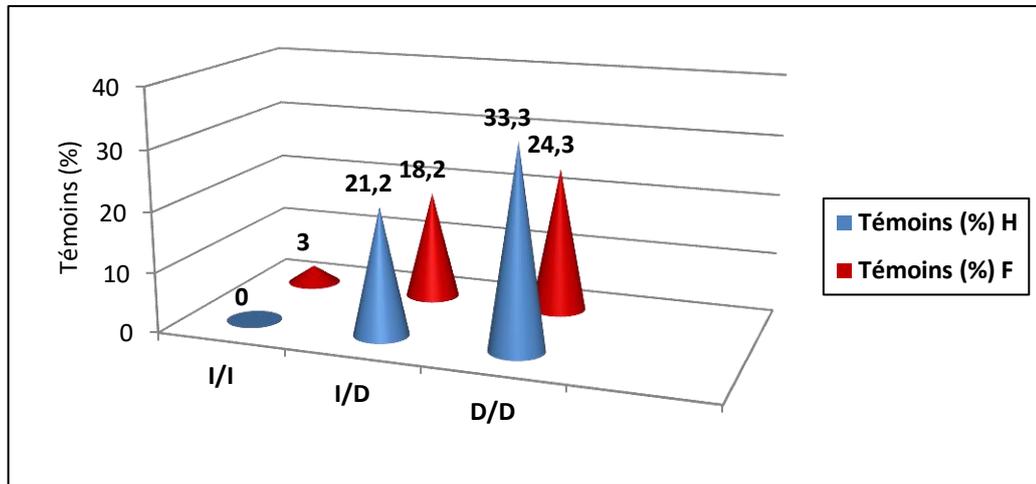


Figure 25. Répartition génotypique de l'ECA chez le groupe de témoins (Hommes et femmes)

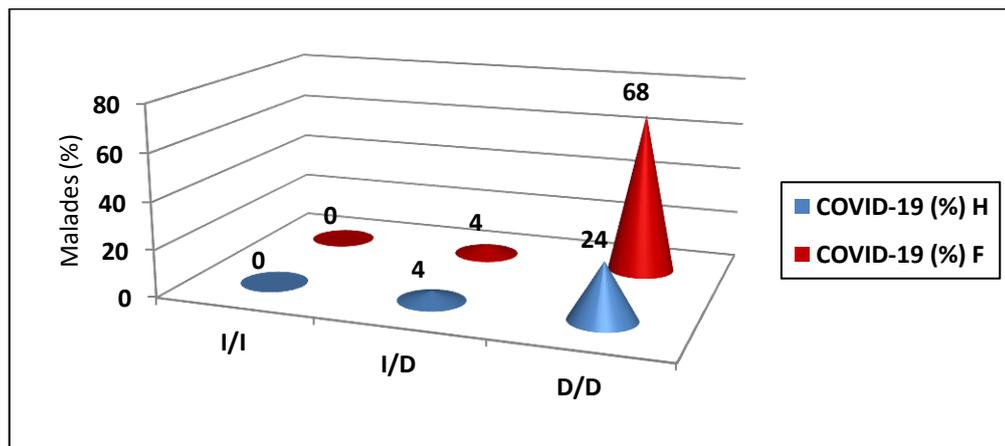


Figure 26. Répartition génotypique de l'ECA chez le groupe de malades (Hommes et femmes)

2-2-2. Répartition des fréquences alléliques du gène ECA

Le tableau 11 illustre la répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA.

Tableau X. Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA

Allèle	I		D	
	(N)	(%)	(N)	(%)
Témoins	15	22,7	51	77,3
COVID-19	2	3,3	48	96,7

Après le calcul des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA chez les patients et les témoins (tableau 11), nous remarquons que l'allèle I est présent chez, presque, le quart des témoins avec 22,7% alors que l'allèle D présente chez les trois autres quarts avec 77,3%. Cependant chez les patients, on note une présence légère de l'allèle I avec une fréquence de 0,058 chez les hommes et 0,026 chez les femmes (soit 3,3% pour les 2 sexes). Quant à l'allèle D, elle est présente chez la quasi-totalité des patients avec 96,7% (47% chez les hommes et 49,7% chez les femmes) (figure 27). D'après ces résultats, on constate qu'il y a une association de l'allèle D avec l'infection par la Covid19 où on peut déduire que les porteurs de génotype DD sont plus prédisposés à être infecter.

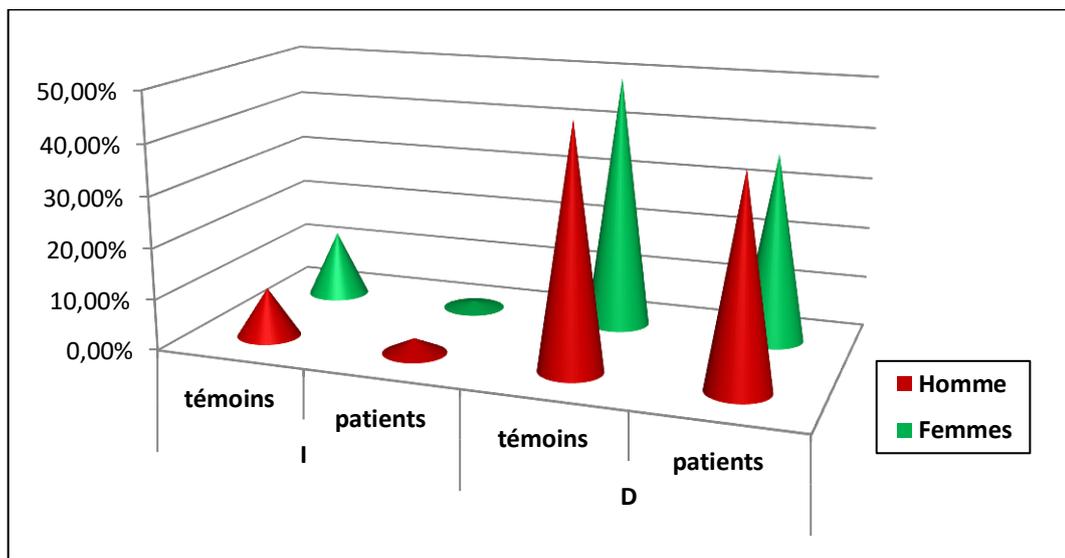


Figure 27. Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA

2-2-3. Calcul des Odds Ratio

Tableau XI. Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D de gène ECA1 chez les témoins et les malades ayant COVID-19.

	Témoins		COVID-19		Odds ratio	95% CI	P
	N	%	N	%			
ID	13	39,4%	2	8%	0,1338	(0.0269-0.6658)	0.00149
DD	19	57,6%	23	92%	-	-	-
II	1	3%	0	0%	0,4248	(0,0166- 10,8737)	0,6048
I	15	22,7%	2	3,3%	-	-	-
D	51	77,3%	48	96,7%	7,0588	(1,5328-32,507)	0,0121

*P<0,05

Afin de mesurer les degrés d'association de facteur D de l'*ECAI* avec l'affection par la covid19, nous avons utilisé le site de statistiques médicales et épidémiologiques https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php. Les calculs effectués suivant Altman, (1991) et le test de Q yules égale à 1 (Intervalle de confiance IC 95%) indiquent une différence statistiquement significative entre le groupe des malades et des témoins ce qui confirme qu'il existe une forte association entre cet allèle et l'infection par la COVID-19 avec ($p=0.012$)

Certaines études se sont intéressées au même objectif que le nôtre afin d'évaluer l'association de polymorphisme d'*ECAI* et COVID tel que l'étude de (Jaroslav, 2021) qui a conclu de sa part que le polymorphisme ACE I/D pourrait avoir le potentiel de prédire la gravité de COVID- 19, les homozygotes I/I étant à risque accru de COVID-19 symptomatique.

Ainsi d'autres chercheurs indiquent que le déséquilibre ACE1/ACE2 prédit que les patients covid-19 avec l'allèle D d'*ECAI*, en particulier le génotype DD auront une gravité plus élevée de la maladie. Ces données sont réconfortées par une prospection qui suggère que le génotype *ACE1* peut avoir un impact sur l'incidence et les résultats cliniques de COVID-19 et servir de marqueur prédictif du risque et de la gravité du COVID-19 (Sushma Verma, 2021) Cependant, un autre rapport a révélé que le polymorphisme *d'I/D ACE1* n'est pas directement lié à la susceptibilité à l'infection par le COV-SRAS ni au développement du SRAS (Yamamoto et al., 2020).

Dans notre étude la taille de l'échantillon ne permet pas de tirer aucune constatation qui confirme une liaison de COVID-19 avec la présence de l'allèle D.

Conclusion et perspectives

La propagation du nouveau coronavirus, découvert en Chine en janvier 2020 obligeant chaque système de soins des pays du monde à une adaptation rapide et la connaissance approfondie de ce virus en termes de lutter contre sa diffusion et sa virulence.

Certains chercheurs ont basé leurs intérêts sur l'étude de la relation entre le COVID-19 et les facteurs de risque et aussi le système rénine angiotensine qui pourraient être parmi les clés de cette variabilité de comportements de l'organisme vis-à-vis l'atteinte.

Les résultats que nous avons obtenus ont montré une prédominance de sexe féminin (69%) dont la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 35 et 50 ans (44%). Quant au tabagisme, il n'a présenté aucune association avec le COVID-19, tandis que l'obésité semble avoir une association avec l'infection par le virus.

Nous avons trouvé également que les patients qui travaillent dans le secteur de la santé semblent être moins touchés par l'infection par rapport aux patients qui travaillent dans d'autres secteurs avec 63,9% et 37,1% respectivement.

Pour ce qui est des caractéristiques cliniques, La plupart des patients présentaient principalement une fatigue (83%), une fièvre (78%), un mal à la gorge (64%) et des courbatures (61%), avec (33%) des patients qui présentent un état agité et (38%) sont hospitalisés. Le diagnostic de la maladie de COVID-19 a été effectué par le test sérologique pour (55%) des patients et le taux de vaccination a été estimé à 13,8% seulement.

Notre étude a montré que les groupes sanguins O et B avec un Rhésus positif ont un taux d'infection élevé avec 36% et 33% respectivement. Cependant on n'a pas noté dans notre échantillon de comorbidités des pathologies chroniques comme le diabète, le cancer, HTA

Concernant l'étude génétique de polymorphisme d'I/D de l'ECA 1 de 33 témoins et 25 malades, on a trouvé qu'il y a une association entre l'allèle D et l'infection par la COVID-19 qui nous laisse à déduire que les porteurs de génotype DD sont plus prédisposés à être infecter. Cependant la taille de notre échantillon ne permet pas de tirer aucune constatation qui confirme cette liaison.

En terme de perspective, il serait pertinent de réaliser des études plus approfondies éventuellement dans l'avenir portant sur une cohorte d'effectifs plus élargie et qui rassembleraient plus de données de prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux. Ceci pourrait répondre à plusieurs points d'interrogations qui ont le mystère de ce virus.

*Références
bibliographiques*

- **Anne-claire N., (2020).** ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19. Par la société française de pharmacologie et de thérapeutique : 14p.
- **Arvieux C., (2022).** Vih.org. CROI 2022 — Comprendre l'épidémiologie du Covid-19. Consulté le 03 juin 2022.
- **Backer J.A, Klinkenberg D, Wallinga J., (2020).** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, Euro Surveill: 2020;25.
- **Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al., (2021).** Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med.4, 384 (5):403-16.
- **Barquera R, Collen E, Di D, Buhler S, Teixeira J, Llamas B, et al., (2020).** Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide. HLA, 96(3):277–98. doi: 10.1111/tan.13956.
- **Barreto-filho JAS, Krieger JE., (2003).** Perspectiva da genéticaguando a terapiaantihipertensiva. Revista Racine., 1 : 48-61.
- **Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al., (2020).** Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 witha booster dose inducsmultifunctionalantibodyresponses. Nat Med.
- **Baudin B., (2005).** L'enzyme de conversion de l'angiotensine I(ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. PatholBiol., 53 : 183-188.
- **Benmansour W., (2017).** Le polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et association aux valeurs de la PAS et PAD chez une population féminine. Mémoire de Master. Université Abou BekrBelkaid Tlemcen : 63p.
- **Bhosle SM, Loomis KH, Krischman JL, Blanchard EL, Vanover DA, Zurlo C, et al., (2018).** Unifying in vitro and in vivo IVT mRNA expression discrepancies in skeletal muscle via mechanotransduction. Biomaterials, 159:189-203.
- **Blanchard EL, Loomis KH, Bhosle SM, Vanover D, Baumhof P, Pitard B, et al., (2019).** Proximity ligation assays for in situ detection of innate immune activation: focus on in vitro-transcribed mRNA. Mol Ther Nucleic Acids, 14:52-66.

- **Bouabssa H., (2019).** Association du polymorphisme I/D du gène ACE et la schizophrénie. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine : 98p.
- **BoumY, Fai K.N, Nikolay B, Mboringong A.B, Bebell L.M, et al., (2021).** Performance and operational feasibility of antigen and antibody rapid diagnostic tests for COVID-19 in symptomatic and asymptomatic patients in Cameroon: a clinical, prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* : 1089-1096.
- **Brief P., (2020).** Science Task Force. Evaluation des facteurs de risque du Covid-19. Consulté le 5 juin 2022. <https://scienctaskforce.ch/fr/policy-brief/evaluation-des-facteurs-de-risque-du-covid-19/>
- **Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al., (2020).** Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*, 43(7):1392–8.
- **Cardiovascular diseases (CVDs)., (2020)** Fact sheets. Geneva: World Health Organization. Consulté le 25 mai 2022. [https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\).](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- **Chen H, Guo J, Wang C., (2020).** Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395 : 809–815.
- **Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F., (2020).** Wuhan coronavirus (2019-nCoV): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*, 9(2):103–4.
- **Coates RD., (2003).** Introduction: Reproducing Racialized Systems of Social Control. *American Behavioral Scientist*, 47(3) : 235-239.
- **David EJ, Lebranchu P, Da Silva MP, Le Callet P., (2022).** What are the visuo-motor tendencies of omnidirectional scene free-viewing in virtual reality?. *Journal of Vision*, 22(4) : 12-12.
- **Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML., (2020).** The host’s angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *ClinicaChimica Acta, International Journal of Clinical Chemistry* : 192-193.
- **Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bioni-Zoccai G, et al., (2020).** Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 75(18) : 2352–71.

- **Executive summary., (2014).** The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services.
- **Falgarone Z., (2021).** Rédactrice web santé. Asthme et covid-19 : quels sont les risques ?. Consulté le 20 mai 2022. <https://www.qare.fr/sante/asthme/covid/>
- **Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al., (2020).** Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2:apreliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomisedcontrolled trial. *Lancet*, 396:467-78.
- **Fu L, Wang B, Yuan T, et al., (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*.
- **Galili U., (2020).** Human natural antibodies to mammalian carbohydrate antigens as unsung heroes protecting against past, present, and future viral infections. *Antibodies (Basel)*, 9 : 25.
- **Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al., (2020).** Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. doi:10.1183/13993003.00547-2020.
- **Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, David Batty G., (2020).** Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: a community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain Behav Immun*, 87:184.
- **Haute Autorité de Santé (HAS)., (2021).** Stratégie de la vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine Astra Zeneca. Consulté le 20 mai 2022.
- **Household air pollution and health., (2020).** Geneva: World Health Organization.
- **Information note on COVID-19 and NCDs., (2020).** Geneva: World Health Organization.
- **Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al., (2020).** An mRNA Vaccine against SARSCoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 383:1920-31.
- **Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C., (2014).** Exercise for anxiety disorders: systematic review. *Br J Sports Med*, 48(3):187–96.
- **Jemai Amir I, Lebar Z, Yahiaoui G, Mahmoud M., (2020).** covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option Bio*, (619): 15–20.

- **Jia H.P, Look D.C, Shi L., (2020).** ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*, 79(23) : 14614–14621.
- **Jiang S, Hillyer C, Du L., (2020).** Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*, 41:355-9.
- **Johnson WE.** Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. *Annu Rev Virol* 2015;2:135-59.
- **Kampmann, Beate, and Sandra Mounier Jack., (2021).** "Covid-19 vaccines save lives." *bmj* 373.
- **Koichi Y, Fujiogi M, Koutsogiannaki S., (2020).** COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 215 (juin): 108427. Doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- **Lannoy LM, Danser AH, van Kats JP, et al., (1997).** Renin-angiotensin system components in the interstitial fluid of the isolated perfused rat heart. Local production of angiotensin I. *Hypertension* : 29: 1240-51.
- **Laraqui A., (2006).** Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l’Athérosclérose Coronaire. Thèse de doctorat. université Mohammed V-Agdal : 197p.
- **Le Bihan O, Chèvre R, Pitard B, and Lambert O., (2011).** Probing the mechanism of action of cationic lipid/DNA lipoplexes at a nanometric scale. *Nucleic Acids Res*, 39:1595-609.
- **Lee CH, Koohy HJF., (2020).** In silico identification of vaccine targets for 2019-nCoV. *F1000Research* 9. doi: 10.12688/f1000research.22507.2
- **Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigaille J, et al., (2021).** A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol*. doi : 10.1038/s41423-020-00588-2. Epubahead of print.
- **Lemarchand M., (2021).** Covid-19 : MSD abandonne deux candidats-vaccins, dont celui développé avec l’Institut Pasteur. *Industrie Pharma*.
- **Lindsay KE, Bhosle SM, Zurla C, Beyersdorf J, Rogers KA, Vanover D, et al., (2019).** Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET/CT and near-infrared imaging. *Nat Biomed Eng*, 3:371-80.

- **Maizou A, Chougui R., (2021).** Etude de l'association de facteurs de risque et de polymorphisme I/D de L'ECA et la COVID-19. Mémoire de master. Université des frères Mentouri Constantine 1 : 103p.
- **Martineau M, Beauchamp G, Marcotte D., (2017).** Efficacité des interventions en prévention et en promotion de la santé mentale dans les établissements d'enseignement postsecondaire. *Santé mentale au Québec*, 42(1) : 165-182.
- **Mechmeche M, Tounsi A., (2021).** Existe-t-il une relation entre le polymorphisme génétique de l'ACE1 et la sévérité du COVID-19 ? *BiotechPole*, Sid Thabet : 2p.
- **Muniyappa R, Gubbi S.** COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J PhysiolMetab.* 2020;318(5):E736–41.
- **Nguyen T, Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, To K, et al.,** Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially *Mycobacterium*
- **Nieman DC, Wentz LM., (2019).** The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport HealthSci*, 8(3):201–17.
- **Organisation mondiale de la santé., (2020).** Répondre aux maladies non transmissibles pendant et après la pandémie de COVID-19. Rapide tour d'horizon des données probantes sur la COVID 19 et les maladies non transmissibles. Consulté le 8 mai 2022. creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr.
- **Padron-Regalado E., (2020).** Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect Dis Ther*, 9:1-20.
- **Parascandola M, Xiao, L., (2019).** Tobacco and the lung cancer epidemic in China *Transl Lung Cancer Res*, 8, pp. S21-S30
- **Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D., (2018).** mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 17:261-79.
- **Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M., (2020).** Risk factors for mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Aging Male*:1-9.
- **Plebani M, Parčina M, Bechri I, Zehender G, Terkeš V, Abdel Hafith B, et al., (2021).** Performance of the COVID-19 SEROSpeed IgM/IgG Rapid Test, an immunochromatographic assay for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: a multicenter European study. *J Clin Microbiol*, 59 : e02240-20.

- **Poignon V., (2021).** Doctissimo. Covid-19 : qui sont les personnes les plus à risque ? Consulté le 26 mai 2022. <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-personnes-a-risque>
- **Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al., (2020).** Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 383:2603-15.
- **Ramaraj P, Kessler SP, Colmenares C, Sen GC., (1998).** Selective restoration of male fertility in mice lacking angiotensin-converting enzyme by sperm-specific expression of testicular isozyme. *J Clin Invest.*, 102 : 371-8.
- **Rappuoli R, De Gregorio E, Del Giudice G, Phogat S, Pecetta S, Pizza M, et al., (2021).** Vaccinology in the post-COVID-19 era. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118:e2020368118.
- **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, et al., (1990).** An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounts for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.*, 86 : 1343-1346.
- **Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al., (2021).** Single Dose Vaccination in Health care Workers Previously Infected with SARS-CoV-2, medRxivdoi: 10.1101/2021.01.30.21250843.
- **Seksik P., (2020).** Infection à SARS-CoV-2 : ce que doit savoir l'hépatogastroentérologue. John Libbey, Eurotext.
- **Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al., (2020).** Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 5(7) : 802–10.
- **Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al., (2020).** COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 27(5):1451–4. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
- **Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al., (2020).** High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, 28(7): doi:10.1002/oby.22831.
- **Soares E, Angelov P, Biaso S, Froes MH, Abe DK., (2020).** SARS-CoV-2 CT-scan dataset: A large dataset of real patients CT scans for SARS-CoV-2 identification. MedRxiv.

- **Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R., (1996).** An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. *Blood pressure monitoring*, 1(1): 13-26.
- **Tehrani Y, Haidar F, Saudan P., (2021).** Impact de la pandémie de Covid-19 sur les patients avec insuffisance rénale chronique. *Rev Med Suisse*, 17: 389-93.
- **Twohig KA, Coll., (2021).** Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-COV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*.
- **Vidal., 2022.** Coronavirus Covid-19. Consulté le 28 mai 2022.
- **Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al., (2020).** OpenSAFELY, factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. doi:10.1038/s41586-0202521-4.
- **World Health Organization., (2021).** Draftlandscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines.
- **Xiao AT, Tong YX, Gao C, Zhu L, Zhang YJ, Zhang S., (2020).** Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol* : 127:104346. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104346.
- **Xu H, Zhong LJ, Deng J, et al., (2020).** High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* : 12, 8.
- **Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, et al., (2020).** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8 (4) : 420-422.
- **Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al., (2020).** Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients. systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 94 : 91–5.
- **Yombi J.C, De Greef J, Pothen L, Yildiz H, et al., (2020).** COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. *Médecine interne et maladies infectieuses* : 290-301.
- **Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al., (2020).** Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 81(2):e16–25.
- **Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al., (2020).** Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases. systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*.

- **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al., (2020).** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229) : 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al., (2019).** Un nouveau coronavirus de patients atteints de pneumonie en Chine. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727 - 33.

Annexes

Annexe 1

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION : Covid-19

Nom.....

Prénom.....

Sexe

Date de naissance

Adresse.....

.....

Tel

Activité ou profession

Situation civile : célibataire marié(e) divorcé(e)

Nombre d'enfants :

Poids taille.....

Symptômes :

1. Début des symptômes

.....

Fièvre Toux Fatigue Difficultés respiratoires Courbatures Mal à la gorge Perte du gout de l'odorat Diarrhée

Autres

.....

.....

2. Avez-vous un traitement en cours ? Corticoïdes biothérapie chimiothérapie

Autre.....

3. Avez-vous pris des Anti-inflammatoires non stéroïdiens si oui

nom du médicamentQuand.

4. Combien de temps ont duré vos symptômes ?Je ne sais pas

5. Quand avez-vous eu ces symptômes ou signes de la maladie ? (préciser la date si possible).....

6. Avez-vous consulté un médecin ou été hospitalisé suite à ces symptômes ou signes de la maladie.

Examens et analyses :

1. Vous a-t-on fait un test pour savoir si c'était le Coronavirus (COVID-19) ?

2. Quel était ce test :

- test sérologique (immunologique) Quel a été le résultat de ce test ? (+) ou (-)

.....IgG.....Ig

M.....

- test RT –PCR Quel a été le résultat de ce test ? + ou -

Groupe sanguin :Sp02

TA/..... FNS VS : 1h2hCRP.....

État de conscience : normal agité confusion Résultats du scanner et pourcentage de l'atteinte pulmonaire

Données cliniques :

Tabac	Non-fumeur <input type="checkbox"/> Fumeur <input type="checkbox"/> Ex fumeur <input type="checkbox"/> Si arrêt depuis.....
Personnes âgées de 70 ans et plus	
Antécédents cardiovasculaires	Hypertension artérielle compliquée <input type="checkbox"/> Antécédents d'AVC <input type="checkbox"/> Antécédents de coronaropathie <input type="checkbox"/> Chirurgie cardiaque <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/>
Diabète sucré	
Pathologie respiratoire chronique et/ou allergie	
Pathologie cancéreuse	
Pathologie thyroïdienne	
Pathologie psychiatrique	
Pathologie neurologique	
Autres (ostéoporose et insuffisance rénale chronique)	

Éléments épidémiologiques :

1. Avez-vous voyagé récemment à l'intérieur du pays
2. Si oui préciser la ville :
3. Avez-vous été en contact avec une personne qui est rentrée au cours des 14 derniers jours de l'étranger
4. Avez-vous été en contact avec une personne qui a récemment voyagé en Algérie
Si oui préciser la zone
5. Y a-t-il une personne de votre entourage ou avez-vous été en contact chez qui le diagnostic de COVID-19 a été établi
6. Prenez-vous des mesures de précaution pour éviter d'attraper le Coronavirus (COVID-19) ? oui (bavette, gel hydro alcoolique et distanciation) non
7. Pensez-vous que vous avez été contaminé suite à l'une de ces situations dont le virus a été transmis :
 - par des personnes de votre entourage qui ont des symptômes comme de la fièvre et de la toux .
 - par des personnes qui n'ont pas de symptômes
 - par survie sur des surfaces inertes comme les poignées de porte ou les barres dans les transports en commun
 - dans l'air ambiant
 - lors d'une réunion
 - lors d'un repas de famille ou entre collègues .
 - au sein de votre famille .
 - en allant faire des courses au magasin d'alimentation .
 - en prenant les transports en commun .

Vaccination :

- Avez-vous pris le vaccin anti covid-19 oui Non
- Si oui quel type de vaccin (le nom du vaccin)
.....
- Avez-vous repris un rappel oui Non
- Combien de fois :
- Le vaccin vous a été fait avant atteinte après atteinte par la covid19
- Combien de temps vous avez effectué le vaccin après atteinte :
- Avez-vous fait une sérologie avant de se faire vacciner oui non
- Quel était le résultat + ou -
- Si + : IgG.....
IgM.....
- Etes-vous tombez malade après vaccination oui non
- si oui avez-vous les mêmes symptômes oui non
- lesquels.....
- autres symptômes :

Annexe 2

L'extraction de L'ADN génomique à partir du sang humain et PCR

Une étape importante qui précède la procédure de l'extraction de de l'ADN est d'avoir le matériel biologique par prélèvement sanguin.

➤ Mode de prélèvement

Le prélèvement du sang se réalise au niveau du pli du coude après la pose d'un garrot. Ce prélèvement sanguin est recueilli stérilement dans un tube de type Vacutainer à EDTA (anticoagulant et un inhibiteur des nucléases) en quantité de 6 à 10 ml.

➤ Conservation

L'extraction de l'ADN est réalisée normalement sur du sang frais. Il arrive dans certains cas de non possibilité technique, que l'échantillon sanguin soit stocké pendant une semaine à +4°C.

I- Étapes de l'extraction et la purification de l'ADN

1- Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre le sang total (7-10 ml) et compléter à 45 ml avec du TE 20 :5. Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le TE 20: 5 au culot jusqu'à 25-30 ml , agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant : **obtention d'un culot de leucocytes.**

Remarque : Si on s'arrête à ce niveau, les mettre dans un tube nunc de 1.5 ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -20°C dans un congélateur.

2- Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes et les centrifuger pendant 15 min à 3900 rpm si on les a gardé préalablement.
- Après **obtention d'un culot de leucocytes** : Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2).
- Ajouter 200 µL de SDS à 10% (100 g SDS + 1000 ml H₂O)
- Ajouter 100 µL de protéinase K à 10 mg / ml.

- Dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : **la formation de la méduse** visible à l'oeil nu . (Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube nunc (eppendorf) stérile.

3-Solubilisation de l'ADN :

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µL de TE 10:1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jour).

4- Evaluation de la pureté et quantification de la concentration d'ADN

La pureté de l'ADN et sa concentration sont estimées par spectrophotométrie à UV.

La pureté de l'ADN est déterminée par le rapport de DO_{260nm}/ DO_{280nm}. La densité optique ou DO à 260 nm des solutions diluées au 1/100 est utilisée également pour le dosage de l'ADN, ce qui permet de calculer sa concentration, sachant que 1 unité DO correspond à 50 mg/ml d'ADN.

La pureté de l'ADN est essentielle. Dans le cas où l'ADN est contaminé (*par des protéines ou de l'ARN*) , ce dernier ne laisserait pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivantes de son analyse par PCR.

La qualité de l'ADN peut être vérifiée par un contrôle de taille des molécules d'ADN par électrophorèse sur gel d'agarose 0,8% soumis sous tension d'un courant électrique de 100 volt pendant 2h

Annexes 3

Tableau. Répartition statistique selon le taux de vaccination aux monde (OMS,2022)

Lieu	Doses administrées	Complètement vacciné	% de la population complètement vaccinée
Algérie	14,1 M 14 100 000	6,11 M 6 110 000	13,9 %
Chine continentale	3,34 Md 3 340 000 000	1,25 Md 1 250 000 000	88,3 %
Inde	1,88 Md 1 880 000 000	855 M 855 000 000	62,0 %
États-Unis	575 M 575 000 000	220 M 220 000 000	66,6 %
Brésil	429 M 429 000 000	164 M 164 000 000	77,1 %
Indonésie	401 M 401 000 000	165 M 165 000 000	60,2 %
Japon	271 M 271 000 000	101 M 101 000 000	80,6 %
Bangladesh	257 M 257 000 000	116 M 116 000 000	70,5 %
Pakistan	246 M 246 000 000	122 M 122 000 000	55,1 %
Vietnam	203 M 203 000 000	77,8 M 77 800 000	79,9 %
Mexique	199 M 199 000 000	79,9 M 79 900 000	62,0 %
Allemagne	173 M 173 000 000	63,3 M 63 300 000	76,1 %
Russie	166 M	73,5 M	51,0 %

	166 000 000	73 500 000	
Philippines	151 M 151 000 000	67,8 M 67 800 000	61,9 %
Iran	149 M 149 000 000	57,5 M 57 500 000	68,5 %
Turquie	147 M 147 000 000	53 M 53 000 000	62,9 %
France	143 M 143 000 000	52,5 M 52 500 000	78,0 %
Royaume-Uni	142 M 142 000 000	49,7 M 49 700 000	74,0 %
Italie	137 M 137 000 000	47,9 M 47 900 000	80,4 %
Thaïlande	133 M 133 000 000	51 M 51 000 000	73,1 %
Corée du Sud	123 M 123 000 000	44,5 M 44 500 000	86,0 %

Résumé

Résumé

La maladie COVID-19 se caractérise par une grande variabilité d'un patient à l'autre. Cette variabilité est liée à certains facteurs génétiques et susceptibilités environnementales.

Le système angiotensine semble être impliqué dans la pathogenèse du COVID-19. Les polymorphismes I/D fonctionnels du gène ACE1 ont été associés au risque de maladies cardiovasculaires et pulmonaires, et pourraient donc également contribuer à l'issue de COVID-19.

Notre objectif est la détermination des fréquences alléliques et génotypiques de polymorphismes du gène de l'ECA1 dans deux groupes de témoins et des malades ayant contracté la covid-19 dans le but d'évaluer l'association des allèles I ou D et l'infection par la covid-19.

Patients et méthodes : Notre recherche a porté sur 40 témoins et 36 patients habitant l'est et le sud de l'Algérie. Un questionnaire qui renferme les caractéristiques cliniques et les paramètres épidémiologique a été élaboré. La Recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA a été réalisée par l'extraction d'ADN puis par PCR.

Résultats et discussion : Notre recherche a mis en lumière que le risque d'obésité chez les femmes et le groupe sanguin O est associé à l'infection. La fatigue et la fièvre sont les principaux symptômes. Le taux de vaccination dans notre étude ne dépassant pas 13.88%.

Conclusion L'allèle D du gène ECA1 semble être associé à la susceptibilité à l'infection. Cependant, la taille de notre échantillon ne permet pas de tirer des conclusions. Une éventuelle étude avec une cohorte d'effectifs plus élargi est souhaitée afin d'éclaircir les secrets de ce virus.

Mot clés : ECA, polymorphisme I/D, COVID-19, Facteurs de risqué, vaccination.

Abstract

COVID-19 is characterized by high variability from patient to patient. This variability is related to certain genetic factors and environmental susceptibilities.

The angiotensin system appears to be involved in the pathogenesis of COVID-19. Functional I/D polymorphisms of the ACE1 gene have been associated with the risk of cardiovascular and pulmonary disease, and therefore may also contribute to the outcome of COVID-19

Our objective is to determine the allelic and genotypic frequencies of ACE1 gene polymorphisms in two groups of controls and patients who have contracted COVID-19 in order to assess the association of alleles I or D and infection by COVID-19.

Patients and methods: Our research included 40 controls and 36 patients living in eastern and southern Algeria. A questionnaire containing clinical characteristics and epidemiological parameters was followed. The search for the I/D polymorphism of the ACE gene was performed by DNA extraction and then by PCR.

Results and discussion: Our research has shown that the risk of obesity in women and also blood group O are correlated with the course of the infection. Fatigue and fever are the major symptoms. The vaccination rate in our study does not exceed 13.88%.

Conclusion: The D allele of the ACE1 gene seems to be related to the susceptibility of the infection. However, the size of our sample does not allow us to draw any conclusion. A possible study with a larger cohort of staff is desired in order to shed light on the secrets of this virus.

Key words: ACE, I/D polymorphism, COVID-19, Risk factors, Vaccination.

ملخص

يتميز مرض كوفيد-19 بتنوع كبير من مريض لآخر. يرتبط هذا التباين ببعض العوامل الوراثية والحساسية البيئية. يبدو أن نظام الأنجيوتنسين يساهم في الإصابة بمرض كوفيد-19. ارتبطت أشكال I / D الوظيفية لجين ACE1 بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والرئة ، وبالتالي قد تساهم أيضاً في الإصابة ب COVID-19. هدفنا من هذه الدراسة هو تحديد الأليل وتكرارات الوراثة لتعدد الأشكال لجين ACE1 في مجموعتين من الشاهد والمرضى الذين أصيبوا ب covid-19 من أجل تقييم ارتباط الأليلات I أو D والعدوى. بواسطة covid-19.

المرضى والطرق: ركز بحثنا على 40 عنصر شاهد و 36 مريضاً يعيشون في شرق وجنوب الجزائر. تم تطوير استبيان يحتوي على الخصائص السريرية والمعايير الوبائية. تم إجراء البحث عن تعدد الأشكال I / D لجين ACE عن طريق استخلاص الحمض النووي ثم بواسطة PCR.

النتائج والمناقشة: أبرز بحثنا أن خطر السمنة لدى النساء وفصيلة الدم O يرتبطان بالعدوى. ومن الأعراض الرئيسية التعب والحمى. نسبة التطعيم في دراستنا لا تتجاوز 13.88%.

الخلاصة: يبدو أن أليل D الخاص بجين ECA1 مرتبط بقابلية الإصابة بالعدوى. ومع ذلك ، فإن حجم العينة لدينا لا يسمح لنا باستخلاص النتائج. من المستحسن إجراء دراسة محتملة مع مجموعة أكبر من الأشخاص من أجل إلقاء الضوء على أسرار هذا الفيروس.

الكلمات المفتاحية: ECA ، تعدد الأشكال I/D ، COVID-19 , عوامل الخطر , التلقيح.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Retima Seif Eddine
Gharbi Chouaib
Khaleff Khawla

Association facteurs de risque, polymorphisme I/D de l'ECA1 et vaccination dans une population COVID-19

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

La maladie COVID-19 se caractérise par une grande variabilité d'un patient à l'autre. Cette variabilité est liée à certains facteurs génétiques et susceptibilités environnementales.

Le système angiotensine semble être impliqué dans la pathogenèse du COVID-19. Les polymorphismes I/D fonctionnels du gène ACE1 ont été associés au risque de maladies cardiovasculaires et pulmonaires, et pourraient donc également contribuer à l'issue de COVID-19.

Notre objectif est la détermination des fréquences alléliques et génotypiques de polymorphismes du gène de l'ECA1 dans deux groupes de témoins et des malades ayant contracté la covid-19 dans le but d'évaluer l'association des allèles I ou D et l'infection par la covid-19.

Patients et méthodes : Notre recherche a porté sur 40 témoins et 36 patients habitant l'est et le sud de l'Algérie. Un questionnaire qui renferme les caractéristiques cliniques et les paramètres épidémiologique a été élaboré. La Recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA a été réalisée par l'extraction d'ADN puis par PCR.

Résultats et discussion : Notre recherche a mis en lumière que le risque d'obésité chez les femmes et le groupe sanguin O est associé à l'infection. La fatigue et la fièvre sont les principaux symptômes. Le taux de vaccination dans notre étude ne dépassant pas 13.88%.

Conclusion L'allèle D du gène ECA1 semble être associé à la susceptibilité à l'infection. Cependant, la taille de notre échantillon ne permet pas de tirer des conclusions. Une éventuelle étude avec une cohorte d'effectifs plus élargi est souhaitée afin d'éclaircir les secrets de ce virus.

Mots-clés: ECA, polymorphisme I/D, COVID-19 , vaccins anti covid19.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biochimie, CHU-Iben Badis, Constantine 1.

Encadreur : Dr. ZIADA-BOUCHAAR Hadia (MCB. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Examineur 1 : Pr. CHELLAT-REZGOUN Djalila (prof. Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr. GHARZOULI- FERTOUL Razika (MCA. Université des frères Mentouri Constantine 1)