

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et

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 animal

لكلية علوم الطبابة 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 : science biologique

Spécialité : immunologie molleculaire et cellulaire

N° de série :

Intitulé :

Etude de profil immunitaire des patients Algériens atteints de COVID 19 et de syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) dans la région de Constantine

Présenté par : Bouhzam Amani
Chaabi Meroua
Haddad Ibtissem

Le 26/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Otmani Khawla (MRB- CRSP).
1).

Examineur 1 : Messaoudi Saber ((MCB - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

Examineur 2 : Aribi Boutheina ((MCB - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercions dieu de tout puissant
qui nous a donné, la force et la patience d'accomplir ce
modeste travail.

Nous tenons à remercier et exprimer nos profondes
gratitudes à toute l'équipe

Pédagogique de département des sciences de la nature et de
la vie et l'ensemble des enseignants pour leurs
encouragements et leurs précieux conseils.

Nous remercions également notre encadrant Mme. Otmani
Khawla pour sa orientation durant notre préparation de ce
mémoire.

Nous remercions aussi notre co-encadrant Mr. Messaoudi
Sabar et les membres de jury qui ont accepté d'évaluer notre
travail.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou loin à la
réalisation de ce travail.



Dédicace

*Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :
A ma maman qui s'est changé la nuit en jour pour m'assurer les
bonnes conditions.*

À celui qui m'a fait de moi mon père.

À mes hers frères "Amira" "Alla", source de joie et de bonheur.

*À toute ma famille, à ma chère "Masika », mes oncles
:"Ibrahim" "Yassin" "Salim" et" FaHim" A mes grands-parents
"Khadija" "Issa" source d'espoir et motivation.*

*A ma chère copine, « bezai mina ». Et tous mes amis qui m'ont
toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.*

À mes binômes Amani et ibtisseem

A tous ceux que j'aime.

Meroua





Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A ma chère mère Mme.Khalfaoui Hayet

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi, Merci maman Qu'Allah, te garde pour moi. Je t'aime.

A mon cher père Mr.Bouhzam Nabil

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai, mille merci, Qu'Allah, te garde pour moi.

A mes chères sœurs

Assil, Salma, Rahma, Alaa

A mes grands-mères Fatiha et Sacia et A mon grand-père Houcine

A une personne très chère pour moi.

A mes binome maroua et ibtissem

A tous ceux que j'aime

Amani





Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents Amar et Zeineb soltani pour leur soutien, leur patience leur encouragement durant mon parcours scolaire...

À mon cher mari Anouar

À mes sœurs Nadjoua, Leila, Fouzia et Souad

Et mes frères Mouhamed et Seifeddine

À tout ma famille et tous mes amis

À mes binômes Maroua et Amani

Et à l'ensemble des étudiants de la promotion 2017

Ibtissem



Liste des figures

Partie bibliographique

Figure 01 : Structure de coronavirus	1
Figure 02 : La structure de la COVID19.....	2
Figure 03 : Les vagues (Alpha-Beta-Gamma-Delta-Omicron) de La COVID19.....	5
Figure04 : Chronologie de l'évolution des décès cumulés de COVID -19 déclarés par million dans le monde le 4 avril 2021	7
Figure 05 : Les nombres totaux des cas patents atteints de COVID19 et de décès en Algérie.....	9
Figure 06 : Cycle de transmission du coronavirus SARS-COV 2.....	10
Figure 07 : R0 maximales pour quelques virus.....	11
Figure 08 : représentation schématique de la structure SARS-COV-2	13
Figure 09 : Agencement génomique du SARS-COV-2.....	15
Figure 10 : Phases du cycle de vie du SARS-COV2 dans les cellules hôtes	16
Figure 11 : Le système rénine-angiotensine.....	17
Figure 12 : Vue générale de Système Rénine Angiotensine dans l'infection du SARS- COV2	18
Figure 13 : Inflammation déclenchée par le SARS-CoV-2.....	29
Figure 14 : Basophiles dans la pathogenèse du COVID 19.....	32
Figure 15 : Rôle des mastocytes dans COVID 19	34
Figure 16 : Pathogénie de tempête de cytokines.....	42
Figure 17 : Représentation schématique de la pathogénie COVID 19 et la tempête cytokinique.....	43
Figure 18 : la réponse immunitaire innée vis à vis le du SARS-CoV-2	44
Figure 19 : La réponse aux anticorps est associée à la charge virale et à l'excrétion de patients infectés par la COVID-19.....	46
Figure 20 : Progression de l'infection au COVID-19 et interventions adjudantes potentielles.....	47

Partie pratique

Figure 21 : La fréquence d'âge des patients atteints de SDRA.....	48
Figure 22 : La fréquence de genre de patients atteints de SDRA.	50
Figure 23 : La fréquence de la durée d'hospitalisation des patients atteints de SDRA.	51
Figure 24 : La fréquence de la survie des patients atteints de SDRA.....	51
Figure 25 : La Fréquence des maladies des patients atteints de SDRA.....	52
Figure 26 : Evaluation de profil des leucocytes chez les patients atteints SDRA.....	53

Figure 27 : Évaluation de profil des neutrophiles chez les patients atteints de SDRA.....	54
Figure 28 : Evaluation de profil de basophiles chez les patients atteints de SDRA....	55
Figure 29 : Evaluation de profil d'éosinophiles chez les patients atteints de SDRA....	56
Figure 30 : Evaluation du profil de monocytes chez les patients atteints de SDRA.....	57

Liste des abréviations :

ARN :	Acide Ribonucléique.
ACE2 :	L'enzyme De Conversion De L'angiotensine .
ADCC :	Cytotoxicité Cellulaire Dépendante Des Anticorps.
ASC :	antibody secretin.
CD14 :	groupe de déffirenciation
CMH :	Complexe Majeur D'histocompatibilité.
CCR2 :	Récepteur de chimiokine C-C de type 2
CTL :	Lymphocytes T Cytotoxiques.
CRP :	Proteine C Reactiv
DC :	Cellule Dendritique.
GM-CSF :	Facteur De Stimulation Des Colonies De Granulocytes-Macrophages.
HGF :	Facteur de croissance des hépatocytes
HLA :	Antigène des leucocytes humains
IGE :	Immunoglobulin E.
ICAM :	Molécule d'adhésion intercellulaire
MCP-1 :	Monocyte Chemoattractant Protein-1.
NK :	Natural Killer.
NTD :	Domaine N Terminal.
OMS :	Organisation Mondiale De La Santé.
ORF :	Le Cadre De Lecture Ouvert.
PPA :	Protéines De Phase Aiguë.
PAMP/ DAMP :	Profil moléculaire associé aux pathogènes et profil moléculaire associé aux dommages

SARS-COV-2 :

Sévère Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.
Syndrome De Détresse Respiratoire Aiguë.

TMPRSS2 :

Protéase Transmembranaire Sérine.

Table Des Matières

Les Titre	N °
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	1
Chapitre I : généralité sur la COVID 19	
Partie bibliographique	
I-1 Définition de coronavirus	4
I-2 Historique de coronavirus	4
I-3 Définition de COVID 19	5
I-4 Historique de COVID19	6
I-5 Epidémiologie	7
I-6 Contagiosité de COVID 19	8
Chapitre II :la biologie de SARS - COV2	
II- Biologie du SARS-COV2	13
II-1-Structure et organisation génomique de SARS-COV2	13
II-1-1 La structure de SARS-COV2	13
II-1-2 Le génome de SARS-COV2	14
II-2 Cycle de vie de SARS- COV-2	15
II-3 Pathogénicité de SARS-COV 2	17
II-3-1 Le système rénine angiotensine dans l'infection de SARS- COV2	18
Chapitre III :la réponse immunitaire et COVID19	
III-1 la réponse immunitaire innée et COVID19	21
III-1-1 les cellules présentatrice d'Ag de l'immunité innée et COVID19	21
III-1-1-1 les macrophages, manocytes et COVID19	22
III-1-1-1-1 les manocytes	22
III-1-1-1-2 les macrophages	22

III-1-1-2-Les cellules dendritiques et covid 19	25
III-1-2-les PN (polynucleaire) et covid 19	29
III-1-2-1-les neutrophiles et covid19	29
III-1-2-2-Les Basophiles et covid 19	30
III-1-2-3-Les eosinophiles	32
III-1-3-les NK et covid19	35
III-1-4-les molecules de l'immunité innée et covid 19	37
III-1-2-4-les cytokines sécrétées par les cellules de l'immunité innée et covid19	37
III-1-2-4-1-les interférons et covid 19	41
III-1-2-5-les molécules de la phase aiguë et covid 19	42
III-2-la réponse immunitaire spécifique et covid 19	44
III-2-1-la réponse immunitaire humorale et covid19	44
III-2-1-1-LB et covid 19	44
III-2-2 La réponse immunitaire cellulaire et COVID19	48
III-2-2-1 Les lymphocytes et covid 19	49
Partie pratique	
IV- Matériels et méthodes	53
IV-1 Population étudiée	53
IV-2 Les critères d'inclusion	53
IV-3 Les critères de non inclusion	53
IV-4 Recueil des données	53
V- résultats	
V-1 étude de profil épidémiologique des patients atteints de SDRA	56
V-1-1 étude de la distribution d'Age des patients atteints de SDRA	56
V-1-2 étude de la distribution genre des patients atteints de SDRA	56
V-1-3 étude de la durée d'hospitalisation des patients atteints de SDRA	58

V-1-4 étude de la survie des patients atteints de SDRA	57
V-2 étude de profil immunitaire des patients atteints de SDRA	59
V-2-1 évaluation de profil des leucocytes chez des patient atteint de SDRA	59
V-2-2 évaluation de profil des cellules de l'immunité innée chez des patient atteint de SDRA	59
V-2-2-1 évaluation de profil des neutrophiles chez des patient atteint de SDRA 63	59
V-2-2-2 évaluation de profil des basophiles chez des patient atteint de SDRA64	60
V-2-2-3 évaluation de profil des éosinophiles chez des patient atteint de SDRA 64	61
V-2-3 évaluation de profil monocytes des patients atteints de SDRA	61
V-3-1 étude de la relation entre le profile immunitaire et le statut clinique des patients atteints de SDRA	63
V-3-2 étude de la relation entre le profile immunitaire spécifique et le statut clinique des patients atteints de SDRA	63
V-3-3 étude de la relation entre le profile immunitaire innée et le statut clinique des patients atteints de SDRA	67
VI- discussions	83
VI-1 Discussions du profil épidémiologique des patients atteints de SDRA	83
VI-2 Discussions du profil immunitaire	84
Conclusions	87
Références bibliographiques	89

Résumé

La COVID 19 est une maladie contagieuse causée par un virus de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Cette maladie est une urgence sanitaire mondiale et Nationale. L'évolution de la maladie. l'échec de la réponse immunitaire à résoudre ce problème a été en premier lieu les études et les travaux des chercheurs et scientifiques cette pandémie. Le but de ce travail est d'étudier le profil immunitaire chez les patients Algériennes atteints de la forme la plus grave des patients atteints de COVID 19(SDRA) .

Il s'agit d'une étude porté sur 130 patients atteints de COVID 19(SDRA) admis au service de réanimation CHU Dr benbadis à Constantine, entre la période de juin 2021 et de Mars 2022. La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers des malades hospitalisés.

la médiane d' âge de la population a été entre 40-60 ans avec une dominance féminine légère 57% ,la durée médiane d'hospitalisation a été 7 jours avec un maximum de 30 jours et un minimum de 1jour . la majorité des patients dans ce travail présentent des comorbidités dont les plus fréquentes: l'HTA (63%), le diabète (19%), La cardiopathie (6%), l'hyperthyroïdie(6%) et l'asthme (2%). Le taux de mortalité a été très élevé dans cette étude 91% ce qui est associé fortement avec un déséquilibre immunitaire remarqué hyperleucocytose à PNN (65%), lymphopénie (65%), neutrophilie (71%), basocytopenié (58%), éosinopénié (58%). Monocytose (30%).

ce travail pourrait être une étude initiative pour expliquer la réponse immunitaire non contrôlé et la dériveté des manifestation clinique des patients Algérienne atteints de COVID 19. -

Mots clés : SARS-COV-2, COVID 19, SDRA.

Summary

COVID-19 is a contagious disease caused by a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 virus (SARS-CoV-2). This disease is a global and national health emergency. The course of the disease, the failure of the immune response to solve this problem was in the first place the studies and the work of researchers and scientists this pandemic. The aim of this work is to study the immune profile in Algerian patients with the most severe form of patients with COVID 19(ARDS).

This is a study of 130 patients with **COVID 19** (SDRA) admitted to the resuscitation service CHU Dr benbadis in Constantine, between the period of June 2021 and March 2022. Data collection was conducted from inpatient records.

the median age of the population was between 40-60 years with a slight female dominance 57%, the median duration of hospitalization was 7 days with a maximum of 30 days and a minimum of 1 day. the majority of patients in this work have comorbidities, the most frequent of which are: hypertension (63%), diabetes (19%), heart disease (6%), hyperthyroidism (6%) and asthma (2%). The mortality rate was very high in this study 91% which is strongly associated with a noticed immune imbalance hyperleukocytosis with PNN (65%), lymphopenia (65%), neutrophilia (71%), basocytopenyenia (58%), eosinopeniid (58%). Monocytosis (30%).

This work could be an initiative study to explain the uncontrolled immune response and the drift of clinical manifestations of Algerian patients with COVID 19.

Keywords: SARS-COV-2, COVID 19, ARDS.

الملخص:

كوفيد19 هو مرض معدي يسببه فيروس كورونا 2، المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (سارس-كوفيد-2). هذا المرض هو حالة طوارئ صحية عالمية ووطنية لتطور، لغرض حل مشكلة فشل الاستجابة المناعية بشكل أساسي قام الباحثين والعلماء لهذا الوباء بدراسات. الغرض من هذا العمل هو دراسة الصورة المناعية للمرضى الجزائريين الذين يعانون من أشد أشكال كوفيد 19 (متلازمة الاجهاد التنفسي الحاد).

هذه دراسة أجريت على 130 مريضًا مصابًا بكوفيد-19 (متلازمة الاجهاد التنفسي الحاد) تم قبولهم في وحدة إنعاش الدكتور بن باديس UHC في قسنطينة بين يونيو 2021 ومارس 2022. تم جمع البيانات من سجلات المرضى الداخليين.

وكان متوسط عمر السكان يتراوح بين 40 و 60 سنوات مع وجود نسبة طفيفة 57% لهيمنة الإناث، وكان متوسط مدة دخول المستشفى 7 ايام و بحد أقصى 30 يوما وأقل من يوم 1. غالبية المرضى في هذا العمل لديهم أمراض مصاحبة أكثرها شيوعًا ارتفاع الضغط الدموي (63%)، السكري (19%)، أمراض القلب (6%)، فرط نشاط الغدة الدرقية (6%) والربو (2%). كان معدل الوفيات مرتفعًا جدًا في هذه الدراسة بنسبة 91% والتي ترتبط ارتباطًا وثيقًا بفرط الكريات البيضاء في التوازن المناعي الملحوظ للعدلات النووية المتعددة (65%)، الوهن اللمفاوي (65%)، العدلات (71%)، الصفيحات القاسية (58%)، قلة الدم (58%). وحيد الخلية (30) %

يمكن أن يكون هذا العمل بمثابة دراسة مبادرة لشرح الاستجابة المناعية غير المنضبطة وانجراف المظاهر السريرية للمرضى الجزائريين المصابين بكوفيد-19.

الكلمات المفتاحية: سارس كوفيد 2، كوفيد19، متلازمة الاجهاد التنفسي الحاد.



Introduction

Introduction

Introduction

La **COVID19** est une maladie infectieuse causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (**SARS-COV2**), le septième coronavirus humain a été découvert à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019 (1).

Cette épidémie s'est propagée à de nombreux autres pays, le comité d'urgence de l'OMS (World Health Organization) a déclaré une urgence sanitaire mondiale en raison de l'augmentation du taux de notification des cas dans les sites chinois et internationaux (2). le virus s'est répandu dans le monde entier entraînant 542 591 764 cas confirmés de **COVID19**, dont 6 319 395 décès, ont été signalés par l'OMS (3).

L'Algérie comme le reste du monde est confronté à la propagation de cette pathologie, dont le premier patient atteint de ce virus a été déclaré le 25 février 2020 (OMS). Le nombre des patients algériens atteint de **COVID19** à ce jour est plus de 266 000 dont 6875 décès selon l'OMS (4).

La plupart des personnes infectées par le **SARS-COV2** peut développer une réponse immunitaire dans les premières semaines suivant l'infection dont les symptômes décrits dû à l'altération respiratoire peut être guérir avec le repos ou avec un traitement antiviral. Cependant que le virus peut échapper à l'immunité de l'hot en développant des plusieurs mécanismes de déséquilibre immunitaire notamment l'inflammation chronique et la tempête cytokinique ce qui peut favoriser des symptômes connus sous le nom de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) (5). Une affection parfois mortelle caractérisée par l'incapacité des poumons à fournir suffisamment d'oxygène aux organes vitaux du corps. Il s'agit le plus souvent d'une complication d'un problème de santé grave au cours de la maladie de **COVID 19** qui nécessite une prise en charge dans une unité de réanimation (6).

Les ressources en soins de santé notamment dans la plupart des services de réanimation pendant la pandémie de **COVID19** sont considérablement limitées et surtout dans les pays de tiers monde. De nombreux travaux sont en cours pour mieux comprendre les manifestations cliniques et expliquer l'échec de la réponse immunitaire afin de résoudre ce problème (7).

Bien que le nombre élevé des patients atteints de **COVID19** mort à cause de détresse respiratoire aiguë, en Algérie un manque des études a été remarqué afin d'évaluer la réponse immunitaire de la population Algérienne au cours de la maladie de **COVID19**.

Dans le cadre de notre étude, nous portons notre attention sur la spécificité de la réponse immunitaire chez la population Algérienne hospitalisée atteints de SDRA au service de réanimation CHU Dr benbadis à Constantine, Dont l'objectif de ce travail vis à évaluer le profil

Introductio

immunitaire chez les patients atteints de SDRA et trouver une éventuelle association entre le profil immunitaire et l'aspect clinique des patients et l'évolution de la maladie de COVID19.



Chapitre I :
Généralité
Sur la
COVID19

I-Généralité sur la COVID19**I-1 Définition de coronavirus**

Les coronavirus sont des virus appartenant à la famille des Coronaviridae, Leur nom signifie virus en couronne est dû à la présence de la glycoprotéine Spike sur l'enveloppe, ce qui est responsable à l'aspect en couronne (8).

Les coronavirus sont des virus à ARN positif sphériques enveloppés monocaténaire (9). Ils constituent les plus grands des virus à ARN, avec un génome d'une longueur de 27,6 à 31 kilobases (10).

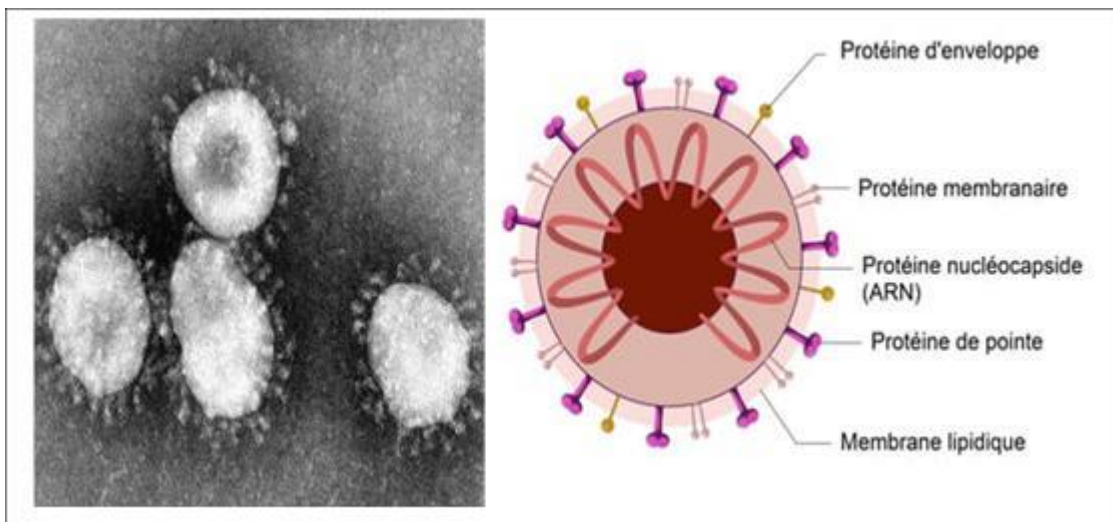


Figure 01. Structure de coronavirus (8).

I-2 Historique de coronavirus

Les coronavirus sont connus dans la communauté vétérinaire depuis 1930 (11). Tandis que les coronavirus humains sont décrits dans les années 1960, six types de COV-1 étaient connus pour infecter les êtres humains notamment : le HCoV-229E et HCoV-OC43 qui ont été découvertes en 1960, le SARS-COV1 (Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Corona Virus 2), qui a été identifiée lors de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère en 2003, le HCoV-NL63 décrit en 2004 aux Pays-Bas, et le HCoV-HKU1 découvert en 2005 à Hong-Kong, la plupart des virus ont été identifiés à partir de prélèvements respiratoires (12,13,14,15).

En 2012, un nouveau coronavirus humain, le MERS-COV apparu au Moyen-Orient en Arabie Saoudite, il est à l'origine d'une pathologie similaire au SARS-COV-1 (16).

Un autre type a été découvert en 2013, Le coronavirus de chauve-souris RaTG13 est un bêta-coronavirus semblable au SARS-COV-1 qui peut infecter la chauve-souris fer à cheval *Rhinolophus affinis* Il a été découvert dans des excréments de chauve-souris dans la ville de Tongguan en Chine (17,18).

Un nouveau type le SARS-COV-2 récemment apparu a fait des ravages en Chine et a provoqué une situation de pandémie dans la population mondiale, entraînant des flambées de maladies qui n'ont pas été contrôlées à ce jour (19).

I-3 Définition de COVID19

La **COVID 19** (corona virus disease 2019) est une maladie due à une infection par le **SARS-COV 2**, qui a été découvert à Wuhan en chine (novembre 2019). La propagation de ce virus est responsable à une pandémie mondiale qui constitue un problème majeur pour la santé publique à ce jour (20).

Le **SARS-COV 2** représente le septième type de coronavirus qui est responsable des infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux (21,22). C'est un Beta coronavirus transmis à l'homme probablement par le pangolin ou la chauve-souris (22,23).

La période d'incubation suivant la première exposition au **SARS-COV-2** est signalée comme étant d'environ 2 à 14 jours (24). La **COVID 19** est accompagnée de fièvre, de toux d'essoufflement, mal de gorge, douleurs musculaires généralisées, perte d'appétit importante, nausées ou vomissements, maux de ventre et diarrhée (25).

L'infection par le **SARS-CoV-2** peut provoquer une réponse immunitaire innée et adaptative ainsi qu'une réponse inflammatoire chronique au cours de la maladie (26).

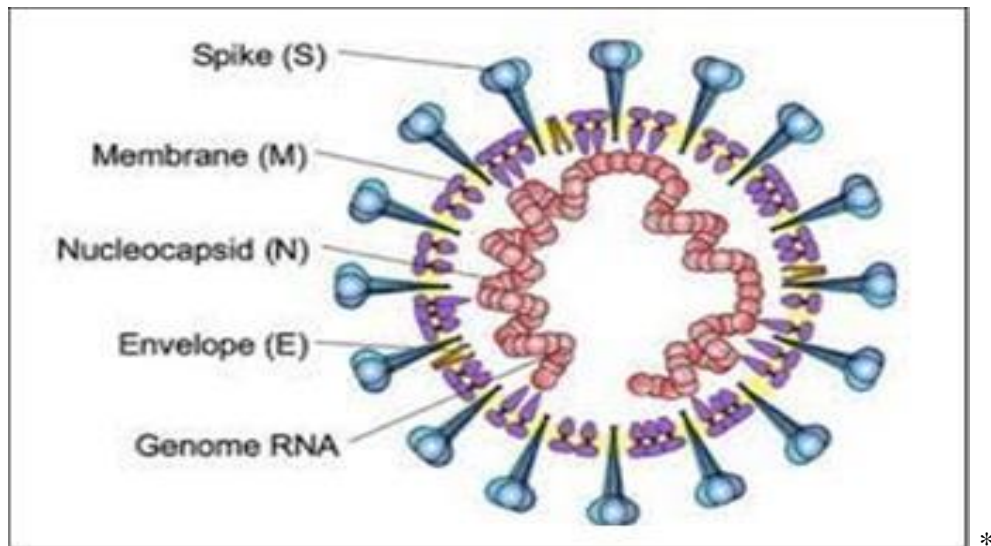


Figure 02. La structure de la COVID19 (27).

I-4 Historique de COVID19

Les quatre premiers cas de **COVID19** ont été signalés la première fois à Wuhan en Chine dans un marché local exotique en 29 décembre 2019 (28). L'OMS (organisation mondiale de la santé) est officiellement informée par les autorités chinoises de la survenue de cas de cette pneumonie d'origine inconnue dans la ville du Wuhan en 31 décembre 2019(29).

Un mois plus tard, quelques dizaines de cas sont recensés incluant plusieurs personnes qui travaillent au marché de gros de fruits de mer de Huanan (30). Le marché est fermé depuis le 1er janvier 2020(19). Le 7 janvier 2020, les autorités chinoises confirment qu'il y a un nouveau virus de la famille des coronavirus, En 13 janvier il a détecté des autres cas en dehors de la chine en Thaïlande, C'est une voyageuse chinoise qui a transporté le virus (31). En 23 janvier, l'OMS annonce que la maladie est transmissible entre humains (27).

Le 11 février, l'OMS a déclaré officiellement la maladie sous le nom : « maladie à coronavirus 2019 (**COVID-19**) » (32). Ainsi que le virus a été nommé : « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (**SARS-CoV-2**) » (33).

En 11 mars 2020 L'OMS a déclaré la maladie de **COVID 19** comme une nouvelle pandémie (34). La maladie donc s'est propagé le monde entier dont l'Asie, les États-Unis, l'Italie et l'Espagne représentent les pays les plus touchés au cours de l'épidémie (32).

Le 25 décembre 2020 le premier cas de variant alpha a été détecté puis il s'est propagé rapidement dans plus de 200 pays en 08 Septembre 2021 (27). En 5 octobre 2020 une nouvelle souche de **SARS-COV2** a été découverte en Inde qui est le variant Delta, et en novembre 2021 le variant Omicron a été découvert (27).

En Afrique le premier cas confirmé du **SARS-COV2** a été signalé en Egypte le 14 février 2020 (35). et En Mai 2020 le variant Béta il a été découvert en Afrique du sud (31).

En Algérie, le premier cas de **COVID 19** a été déclaré le 25 février 2020, il s'agit d'un ressortissant italien, qui travaille dans un champ pétrolier à Ouargla (36), puis un feu de contamination se forme à Blida le 1er mars 2020 après elle s'est propagée à toutes les wilayas (35). En 12 Mars 2021 le variant Delta a été détecté dans la wilaya de Alger est Blida, et en 3 mai le nouveau variant Delta a été découverte à Tipaza. En 14 décembre 2021 le premier cas d'infection à l'omicron en Algérie et l'épidémie continue de se propager dans le monde jusqu'à mai 2022 (33).

I-5 Epidémiologie

Le monde a connu la révolution du virus *SRAS-COV2* pendant 3 ans en 5 vagues successives 'alpha- beta- gamma –delta et omicron', En 23 janvier 2020 l'augmentation rapide du nombre de cas de **COVID19** avant l'entrée en vigueur des mesures de confinement à Wuhan, en Chine, notamment a montré la transmission interhumaine du coronavirus du **SARS-COV2**(37). Ainsi que le nombre croissant des cas déclarés de **SARS-COV2** à l'extérieur de la Chine a également indiqué que le confinement régional de ce virus serait extrêmement douteux. (Figure 03) (37).

En outre, les résultats épidémiologiques montrant des courbes sur les données du coronavirus, ont éclairé la compréhension épidémiologique du **SARS-CoV2**, Le taux accru de propagation de la variante alpha du virus *SRAS-COV2* a été relevé par l'OMS. La situation extérieure 1010634 décès en provenance de 216 pays confirmant 33842281 cas confirmés et 1010634 décès (38).

La vague alpha se disparaissent avec le temps en aout 2020, Ainsi que, à la fin de 2020 et au début de 2021, L'apparition d'un nouveaux variant bêta a été remarqué, la deuxième vague bêta donc a augmenté jusqu'à ce qu'elle disparaisse en juin 2021, la propagation de virus de **SARS-Cov2** et a engendré une nouvelle vague à courte durée montrant des vagues gamma en février 2021 jusqu'en août 2021, il a été suivie d'une vague delta qui a enregistré une augmentation rapide Septembre 2021. Actuellement (Avril 2022), le monde est en train de subir une autre vague a déclaré omicron figure 01 (37,39,40).

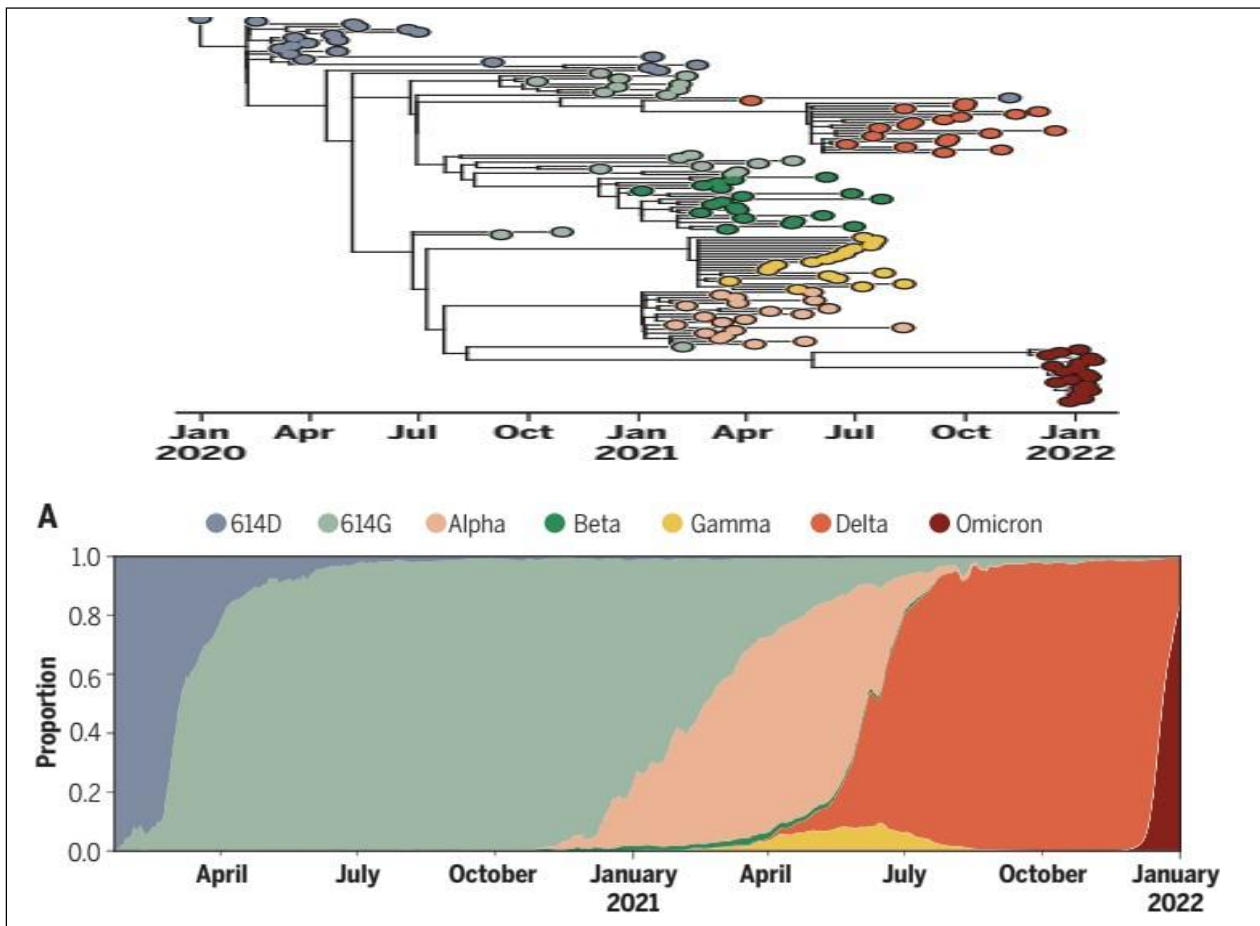


Figure 03. Les vagues (Alpha-Beta-Gamma-Delta-Omicron) de La COVID19 (37).

Le SARS-COV2 virus s'est vite propagé dans de nombreuses régions de la Chine et à l'extérieur de la Chine (37,39). Ainsi que les premiers cas de coronavirus de la COVID19 ont été signalés en janvier 2020 en chine, il y a eu 3019 cas d'infections à la suite de mesures de confinement très strictes, En janvier 2020, En janvier 2020 continuent d'augmenter dans la région européenne, qui ont été signalé le 19 mars 2020. En particulier dans la région de Wuhan (39).

L'Italie est également le pays le plus touchée de COVID19, le taux de mortalité chez les patients âgés et masculins représente 7,2 % en 2019 et 23 % de la population du tranche d'âge plus de 65 ans (39). L'Italie a enregistré le 4 avril 2021 85 228 cas confirmés, et 1836 cas de décès par million ce qui a été évalué au 165827 cas de décès a l'heure actuelle (39).

Le Brésil également a connu un pic à 2 841 décès le 16 mars 2020 et plus de 290 000 décès en janvier 2021, et le Parana, le plus grand État de la moitié sud du Brésil, a enregistré le 1er septembre 2020 et le 17 mars 2021, 553 518 décès (39). Le 14 février 2020, l'Afrique a

déclaré le premier cas en Égypte, avec plus de 1,2 million de cas et 28000 décès. Et l'Afrique du Sud représente 893 morts. (41).

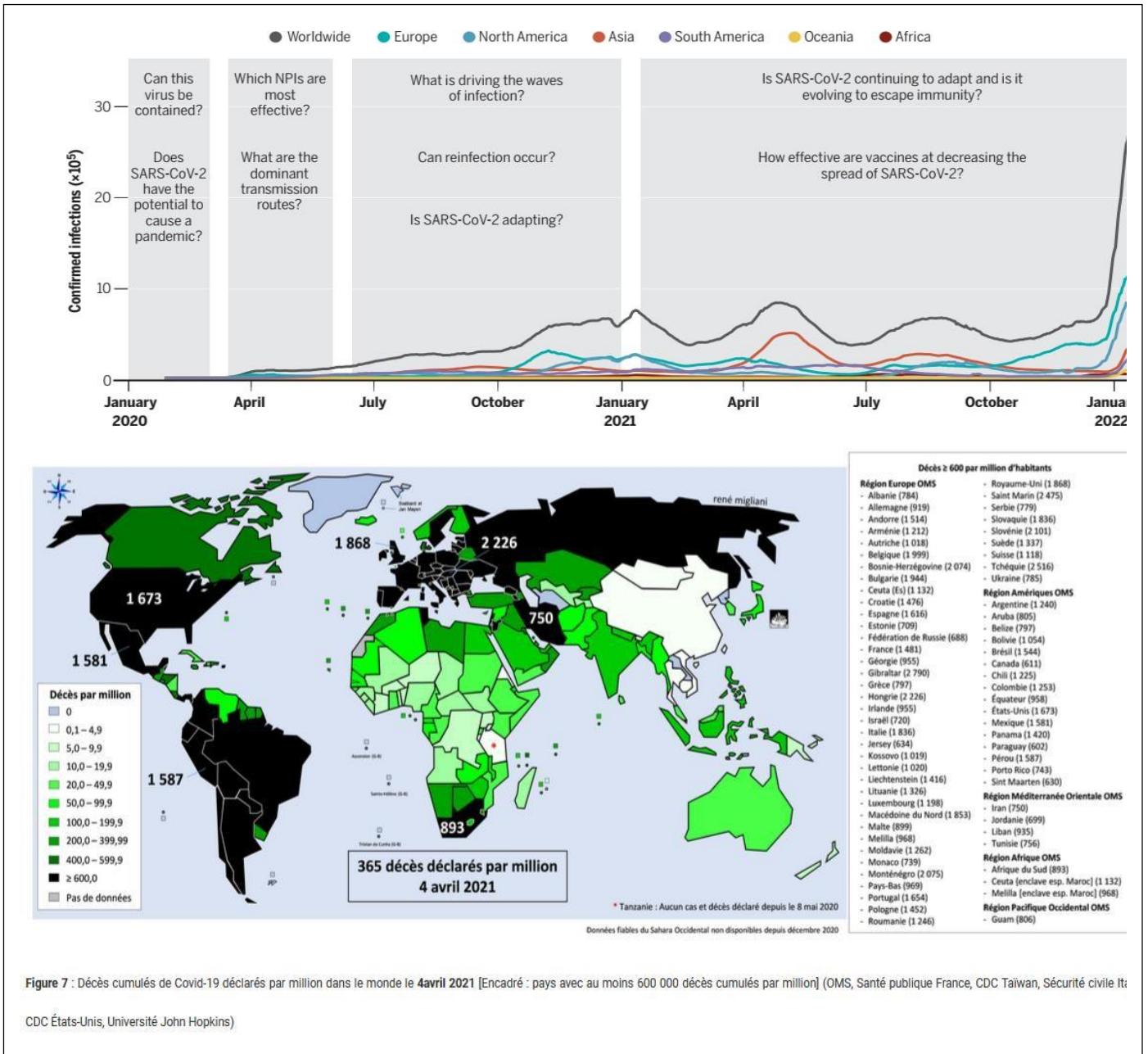


Figure 7 : Décès cumulés de Covid-19 déclarés par million dans le monde le 4 avril 2021 [Encadré : pays avec au moins 600 000 décès cumulés par million] (OMS, Santé publique France, CDC Taiwan, Sécurité civile It CDC États-Unis, Université John Hopkins)

Figure 04. 04. Chronologie de l'évolution des décès cumulés de COVID -19 déclarés par million dans le monde le 4 avril 2021(37-OMS).

En Algérie, **COVID19** se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est soumis à un test de dépistage du **SARS-CoV2**, le premier cas se trouvait dans le sud de l'Algérie, dans la wilaya de Ouargla (41). Il s'agit d'un pic épidémique observé en Algérie, qui s'est avéré supérieur à ceux de juillet et novembre 2020, Au 21 juillet, l'Algérie a enregistré 1100 décès et 24278 cas confirmés, à la fin de novembre, il y a eu 25 257 nouveaux cas et 467 décès (39).

Cette épidémie continue de se propager jusqu'à ce qu'elle arrive à 2eme vague en mars 2021 à avril 2021, 5 119 nouveaux cas et 168 décès, ce qui porte le nombre de cas à 122 311, y compris 3 261 décès dans d'autres États. Les wilaya plus affectés en 2021 sont : Oran (3407), Blida (3209 cas), Sétif (2903cas). (35cas) en 2021(41).



Figure 05. Les nombres totaux des cas patents atteints de COVID19 et de décès en Algérie(OMS).

I-6 Contagiosité de COVID19

Le SARS-COV2 se transmet par inhalation de gouttelettes respiratoires ou d'air qui restent pendant 3 heures dans des particules d'aérosol ou en touchant des surfaces contaminées par des gouttelettes respiratoires infectées (42).

La gravité de la propagation du COVID19 est exprimée par le nombre de reproduction de base (R0) (43-44). Le R0 c'est un taux du nombre d'infections qui seraient infectées par un individu infectieux répétition dans une population (45). Il est utilisé pour mesurer la transition de la maladie (46-47). Il est déclaré aussi c'est un indicateur de la contagiosité (48).

Le R0 est exprimé sous la forme d'une valeur numérique unique et peut être interpréter comme suit :

Si le R0 a une valeur >1 donc les maladies infectieuses continuent de se propager (48). Ce qui peut rend le confinement plus difficile (49).

Si le R0 a une valeur <1 donc diminuer et se terminer la maladie infectieuse (48). Ce qui ne signifie aucune des efforts nécessaires de confinement actif (49).

Lorsque R0 prend une valeur moyenne, une personne infectée infecte deux autres personnes, lesquelles infecteront quatre personnes. (48).

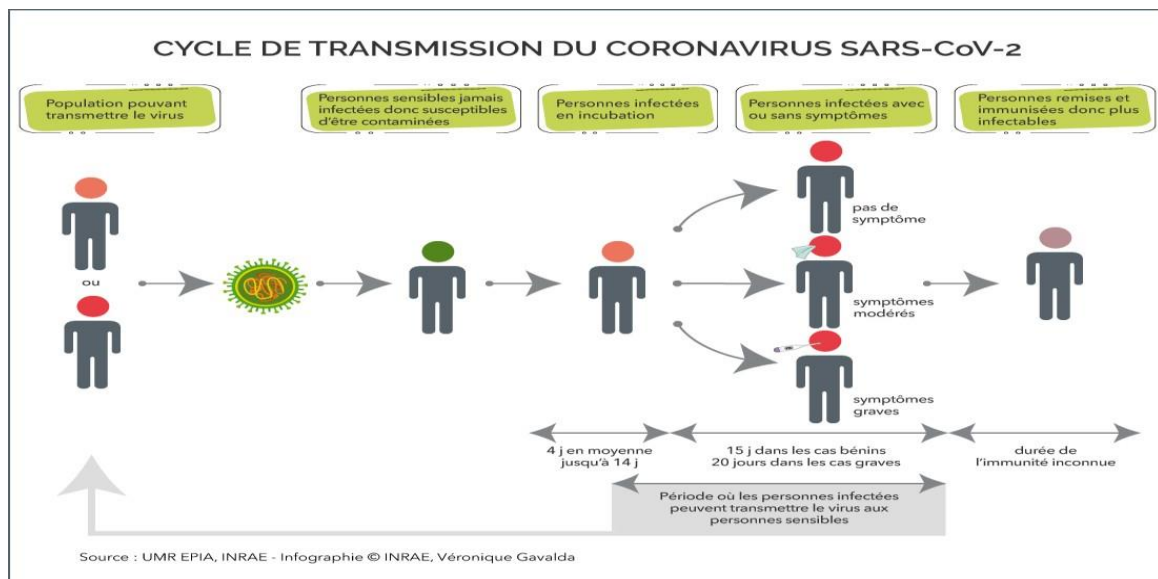


Figure 06. Cycle de transmission du coronavirus SARS-COV 2 (48).

Le SARS-COV2 dans Certains pays ont observé des valeurs de taux d'infections R0 puisque Wuhan était de 6,6 (50) et ont ensuite estimé l'Inde R0=4(46).

Afin d'identifier les nouveaux pathogènes, les experts s'appuient en partie sur R0 (51), Le taux de propagation du virus dans une population et l'intervalle de génération connus doivent être calculés (51).

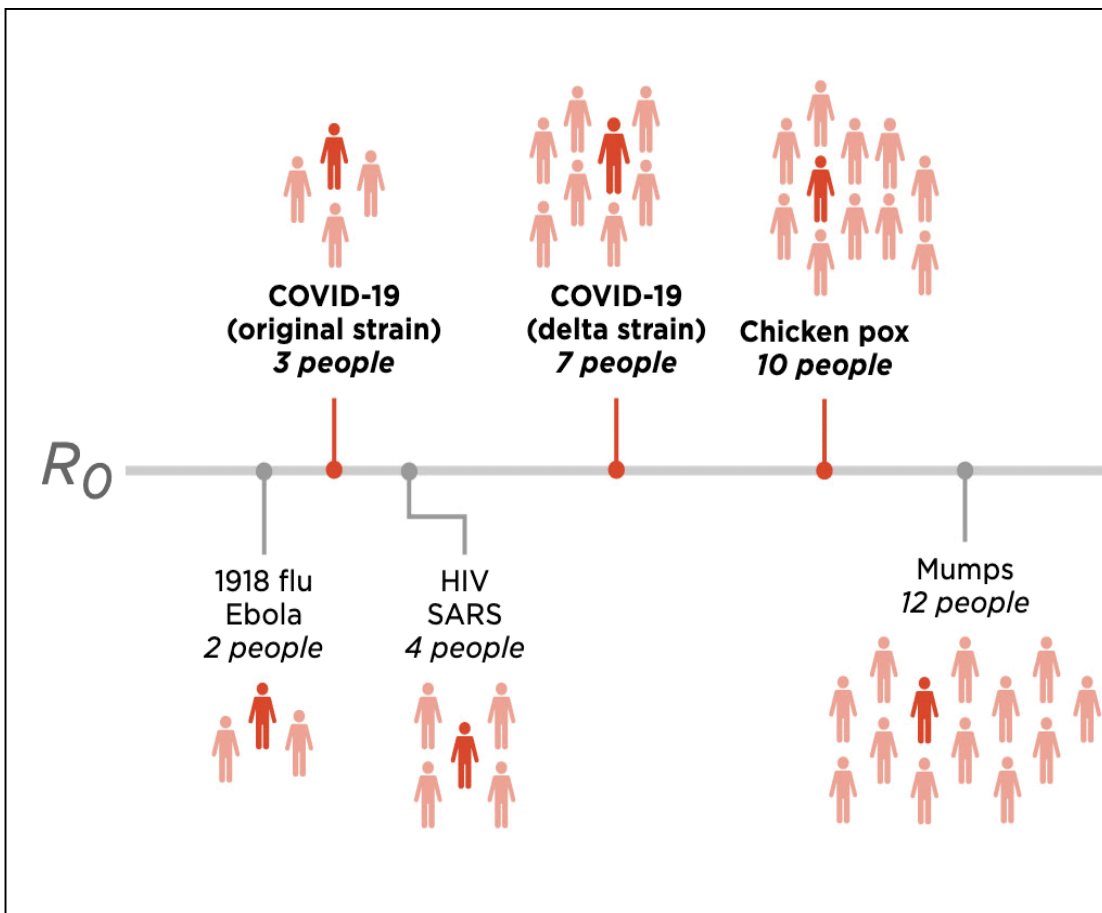


Figure 07. R_0 maximales pour quelques virus (51).

A decorative frame made of light gray, stylized, swirling lines that enclose the text. The frame has a central rectangular shape with rounded corners and intricate, calligraphic flourishes extending outwards.

Chapitre II :
La biologie
de
SARS-COV2

II- Biologie du SARS-COV2

II-1 Structure et organisation génomique de SARS- COV2

II-1-1 La structure de SARS-COV2

Le **SARS-COV2** est un virus enveloppé sphérique, avec un diamètre allant de 80 à 120 nanomètre (52). Ce virus constitue de quatre protéines structurelles majeures, la protéine nucléocapside (N) qui peut former les capsides à l'extérieur du génome ce qui est enveloppée par une enveloppe (E) associée aux protéines membranaires (M) et les protéines S disposées à la surface en couronne. La protéine S est une glycoprotéine membranaire homogène fixée à la surface virale composant de deux sous-unités S1 et S2, la sous-unité S1 se forme par une région NTD (N-Terminal Domain). La protéine S constitue la protéine majeure de l'entrée du **SARS-COV2** dans les cellules humaines (57,55).

Le **SARS-COV2** contient un ARN monocaténaire à sens positif d'une taille d'environ 29,9 kb (53,54).

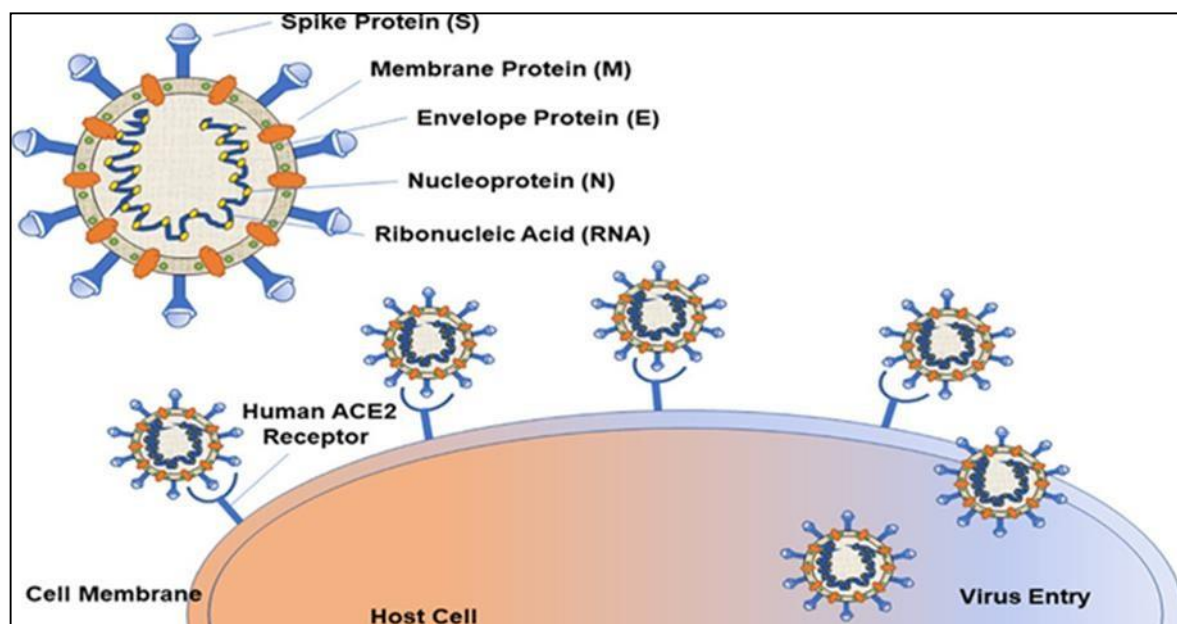


Figure 08 . Représentation schématique de la structure SARS-COV2 (54).

II-1-2 Le génome de SARS-COV2

Les coronavirus ont les génomes les plus importants (26,4 à 31,7 ko) (53-56) .Le génome du **SARS-COV2** est un ARN monocaténaire non segmenté (53-54)., Il est composé d'environ 30000 nucléotides et de 13 à 15 ORF (Open Read Frame) codant les protéines non structurales (59-60). Le **SARS-COV2** possède au moins six cadres de lecture ouverts (ORC) dans son génome. Les premiers ORP (ORF1a/b) représentent environ Les deux tiers de la région génomique virale, codant 16 protéines non structurales (nsp1-16) (61). 20 kb en aval s'occupe le gène de réplication connu sous le nom Open Reading Frame 1a et ab (ORF1ab), qui encodent les (nsp)(61). Les ORP est responsable de la production de deux polypeptide, p1a et pp1 ab (61-62).

La protéine pp1a non structurale correspond à NSP1 à NSP11 et la protéine pp1ab non structurale peut coder pour NSP12 à NSP16. La région restante de 10 kb précédant les 30 extrémités code diverses protéines structurales impliquant des protéines de surface (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N) et certaines protéines accessoires y compris ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 et ORF10 gènes (63).

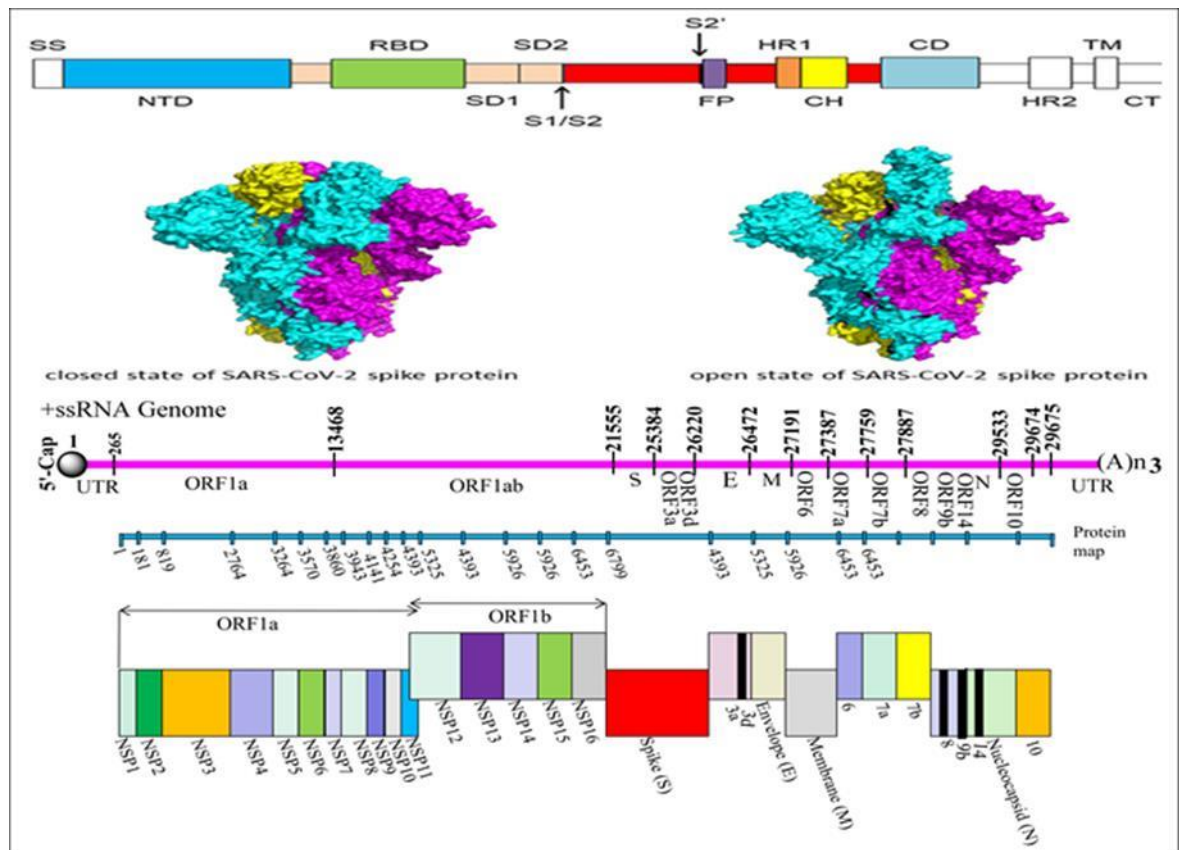


Figure 09. Agencement génomique du SARS-COV-2 (52).

II-2 Cycle de vie de SARS- COV2

Le cycle de vie du **SARS-COV2** commence par la liaison du domaine RBD (Domaine de liaison aux récepteurs) de la sous-unité S1 avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2), qui est exprimée à la surface des cellules épithéliales des voies respiratoires et de l'intestin (65)(66). Au contact des cellules, le virus pénètre dans les cellules de l'hôte par fusion directe avec les membranes, ou par une endocytose via la sous-unité S2 (67).

La protéine S est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif et les clivages ultérieurs par les protéases cellulaires provoquent des changements de conformation de la sous-unité S2, rendant la protéine S fonctionnellement active et prête pour une fusion membranaire ultérieure(68). Donc la liaison de la protéine S à l'ACE2 entraîne un clivage protéolytique via la protéine cellulaire TMPRSS2 (Protéase transmembranaire sérine) (67). Le virus peut également pénétrer dans la cellule hôte par un processus associé par l'endocytose, dont l'activation de la protéine S semble avoir lieu dans les endosomes par l'action de la furine et de la cathepsine dans les endo-lysosomes (67). Ce qui favorise finalement la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte et la libération de l'ARN viral(67).

L'ARN viral génomique présent dans le cytoplasme des cellules infectées peut être traduit en deux polyprotéines, pp1a et pp1ab (68). Qui sont, traitées par deux protéases virales, la protéase de type 3C (3CLpro) appelée protéase principale (M), connue aussi sous le nom de protéase principale (Mpro), et la protéase de type papaine (PLpro), afin de générer 16 protéines non structurales (NSP) (66)(68). Y compris, La NSP12 connue sous le nom d'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) ce qui s'assemble avec plusieurs NSP pour former un RTC (complexe de réplication et de transcription) ancré sur un double substrat qui est la DMV (Vésicules à double membrane) (69). Dont la structure RTC – DMV est responsable de la réplication et de la transcription du génome viral(69).

Les produits de l'ARN viral sont localisés dans les DMV et transportés vers le cytosol par un complexe de pores moléculaires à travers la double membrane (69). Ensuite, les protéines structurales notamment de la protéine (S), de l'enveloppe (E) et de la membrane (M) sont traduites dans le RE (Réticulum Endoplasmique) et transportées vers l'appareil de Golgi pour la construction des virions (69). L'ARN génomique viral et la protéine structurale N sont biosynthétisés et assemblés dans la nucléocapside dans le cytoplasme, puis associés aux protéines structurales virales pour produire de nouveaux virions virale (69), qui sont libérés de la cellule infectée par exocytose (70).

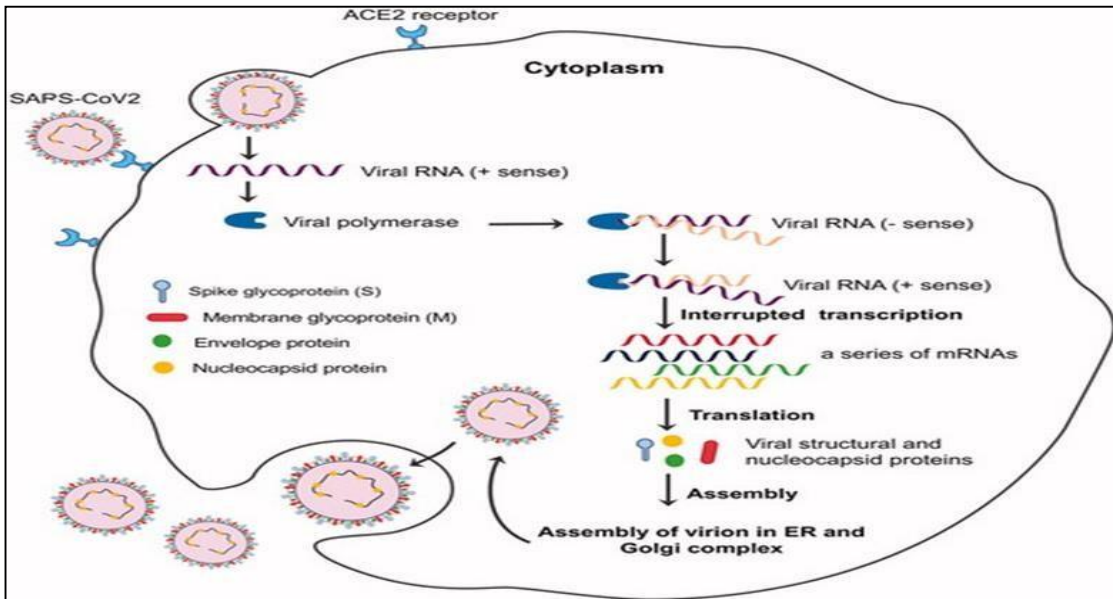


Figure 10 . Phases du cycle de vie du SARS-COV2 dans les cellules hôtes (70).

II-3 Pathogénicité de SARS- COV2

Le système rénine angiotensine désigne le système hormonal localisé dans le rein, ce système joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle, En particulier par l'action de l'angiotensine II (71).

La rénine circulante provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie afin de libérer l'angiotensine I, ce qui est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale. L'angiotensine II distribuée via le courant sanguin constitue un acteur principal dans la régulation de plusieurs fonctions physiologiques dans l'organisme. Cependant, il existe un autre système rénine angiotensine intrinsèque indépendant de l'enzyme de conversion de l'angiotensine circulante, qui est responsable de la régulation des réponses physiologiques tissulaires y compris les fonctions cardiaques, vasculaires et rénales (72 ,73).

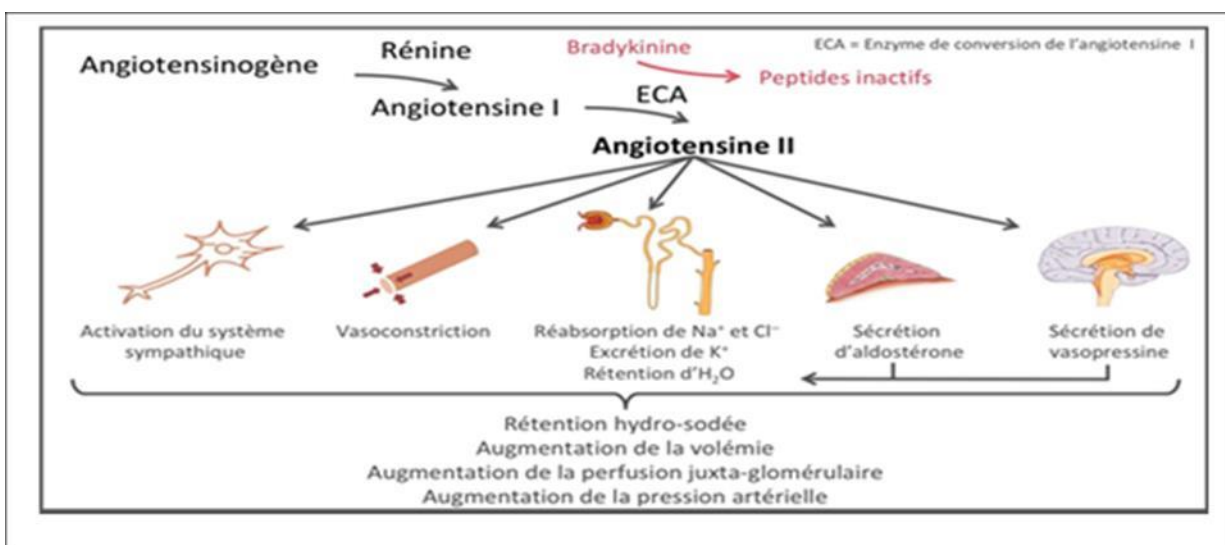


Figure 11. Le système rénine-angiotensine (73).

Dans les poumons, l'ACE2 est présente principalement sur la surface membranaire des cellules endothéliales, Il s'agit d'une enzyme non spécifique, dont les substrats principaux sont l'angiotensine I et la bradykinine.

Le rôle de l'ACE2 est d'inactiver l'angiotensine II et les convertir en angiotensine (71-76) qui se lie au récepteur MAS (Mas-related G protein-coupled receptors) et entraîne une vasodilatation et l'hypotension(71).

II-3-1 Le système rénine angiotensine dans l'infection de SARS-COV2 :

La liaison de la protéine S au récepteur ACE2 entraîne la diminution de la disponibilité de ACE2 Résultant une diminution de l'angiotensine II, ce qui peut provoquer une lésion pulmonaire aigue, et une vasoconstriction locale, une lésion myocardique et une thrombose (74).

Le SARS-COV2 peut endommager les cellules de système immunitaire et provoquer la production de grande quantité des virions qui peut endommager les autres cellules de l'organisme(75).

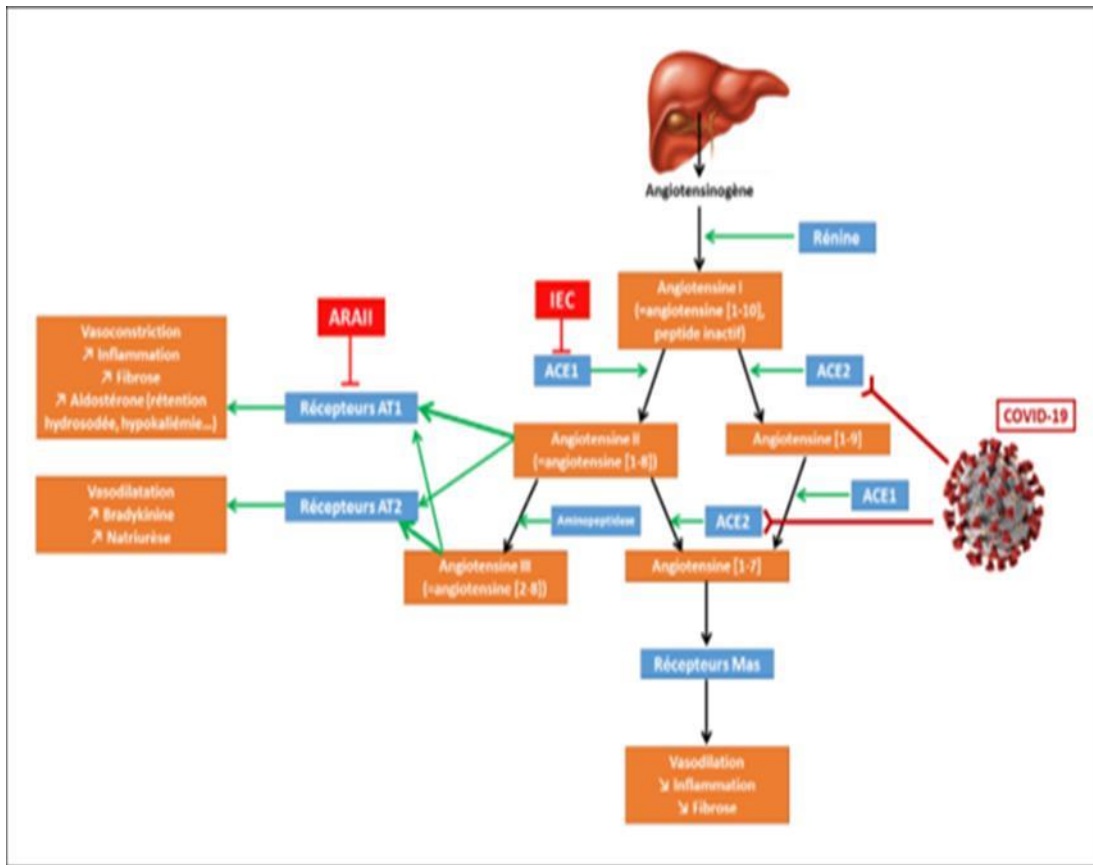


Figure12. Vue générale de Système Rénine Angiotensine dans l'infection du SARS- COV2.(76).

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est la progression vers une défaillance à plusieurs organes MFO (multi-organ failure). Comprennent un spectre pathologique de lésions tissulaires secondaires, survenant lorsque la réaction inflammatoire d'une personne à une lésion primaire se localiser qu'elle soit infectieuse ou non, le (SDRA) représente des complications très pénible, il constitue la forme la plus grave des patients atteints de **COVID19** avec un déséquilibre étendu dans la réponse immunitaire. L'arrêt de cette lésion des tissus secondaires demeure un besoin important non comblé (71,72,73), y compris la ventilation mécanique invasive (IMV) et le traitement médical approfondi(73).



Chapitre III :
La réponse
immunitaire
et COVID19

III- la réponse immunitaire et COVID 19**III-1-la réponse immunitaire innée et COVID 19**

Cependant bien, lorsque le corps rencontre des germes ou des virus pour la première fois, le système immunitaire réagit de différentes manières et avec plusieurs cellules par contre la maladie peut survenir, Comme dans cas de la COVID-19(80).

Il y a deux types de l'immunité qui sont l'immunité innée (réponse rapide), l'immunité adaptative (réponse lente) une fois le corps infecté. (81)

L'immunité innée repose sur la reconnaissance de signaux moléculaires portés par le virus (82). Ces signaux moléculaires perçus par des récepteurs déclenchent des voies de signalisation qui convergent vers la production de cytokines pro-inflammatoires et d'interféron (INF) de types I et 3 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires) (83). En se fixant sur leurs cellules cibles, les cytokines et les INF ont changé plusieurs fonctions dans la réponse antivirale (induction d'un état antiviral, renforcement des propriétés des barrières épithéliales, induction de la mort par apoptose des cellules infectées, recrutement des leucocytes circulants (83).

III-1-1-le cellules présentatrice d'Ag de l'immunité innée et COVID 19

Le système immunitaire est la capacité naturelle du corps à se défendre contre les agents pathogènes (par exemple, les virus, les bactéries, les champignons...) et il résiste aux infections (77) (78). Tant que le système immunitaire fonctionne normalement, les infections telles que la COVID-19 une infection comme la **COVID 19** ne l'affecte pas (79).

Cependant bien, lorsque le corps rencontre des germes ou des virus pour la première fois, le système immunitaire réagit de différentes manières et avec plusieurs cellules par contre la maladie peut survenir, Comme dans cas de la **COVID 19**(80).

Il y a deux types de l'immunité qui sont l'immunité innée (réponse rapide), l'immunité adaptative (réponse lente).une fois le corps infecté. (81)

L'immunité innée repose sur la reconnaissance de signaux moléculaires portés par le virus (82). Ces signaux moléculaires perçus par des récepteurs déclenchent des voies de signalisation qui convergent vers la production de cytokines pro-inflammatoires et d'interféron (INF) de types I et 3 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires) (83). En se fixant sur leurs cellules cibles, les cytokines et les INF ont changé plusieurs fonctions dans la réponse antivirale (induction d'un état antiviral, renforcement des propriétés des barrières épithéliales, induction de la mort par apoptose des cellules infectées, recrutement des leucocytes circulants(83).

III -1-1-1-les macrophages, monocytes et COVID 19

Les monocytes et les macrophages sont deux sous-populations de cellules immunitaires qui ont des fonctions essentielles dans l'immunité et la défense de l'hôte contre divers microbes dans le poumon(84).

III -1-1-1-1 .Monocytes et macrophages dans la réponse immunitaire virale**III -1-1-1-1-1.Les monocytes**

Les monocytes sont un sous-ensemble de leucocytes provenant principalement des progénitures myéloïdes de la moelle osseuse et présents dans la circulation sanguine. Ils sont capables de se différencier en macrophages dans les tissus et en cellules dendritiques(84). les monocytes chez l'homme sont divisés en deux sous-groupes principaux avec une caractérisation différente. Le premier sous-groupe sont les monocytes classiques ou CD14⁺⁺CD16⁻ sont connus comme les monocytes les plus conventionnels qui sont similaires aux monocytes LY6Chi chez la souris. Les études sur les animaux ont montré que le LY6Chi a un bon potentiel pour le développement de DC CD103⁺ dans le poumon, et qu'il exprime spécifiquement le récepteur des chimiokines C-C de type 2 (CCR2). Le deuxième sous-type de monocytes humains est la population de monocytes CD16⁺, qui se compose elle-même de monocytes intermédiaires (CD14⁺⁺CD16⁺) et non classiques (CD14⁺CD16⁺⁺) qui ont été définis pour ressembler aux monocytes de la souris LY6C low en ce qui concerne la patrouille in vivo et peuvent donner naissance à des DC CD11b⁺ (85,86). De plus, ils ont une capacité de différenciation dans le poumon qui peuvent se transformer en macrophages alvéolaires ultérieurement (87). Par conséquent dans le cas normal, les monocytes peuvent générer les sources de DC et de macrophages de l'organisme. Les recherches ont révélé que les monocytes sont des acteurs importants au cours de la réponse immunitaire aux infections, tels que la protection contre les pathogènes viraux. Ils recrutent régulièrement à l'endroit de l'infection pour accomplir leurs fonctions et exercent des actions antimicrobiennes notables (88).

Des études ont indiqué que le nombre de monocytes dans le sang des patients atteints de COVID-19 diminuait de manière significative (89). En outre, d'autres études ont signalé une diminution du nombre de monocytes chez les patients COVID-19 et elles ont révélé que le phénotype des monocytes circulants dans les cas de stade sévère est principalement constitué d'une sous-population de monocytes inflammatoires CD14⁺ et CD16⁺ qui exercent une activité inflammatoire, en particulier en produisant de l'IL-6 dans une unité de soins intensifs (USI) admis COVID-19 patients (90) .

D'autres chercheurs ont étudié le rôle pathologique des monocytes inflammatoires CD14⁺⁺CD16⁺⁺ et du facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) qui sécrètent une grande quantité d'IL-6 pour induire l'inflammation chez les patients atteints de COVID-19 qui présentaient le syndrome grave. Ils ont démontré que pendant l'infection par le coronavirus les cellules T CD4 passent au T helper1 pathogène qui peut produire du GMCSF(90).

Globalement, l'altération du nombre, du phénotype et de la fonction des monocytes joue un rôle important dans la pathogenèse du SARS-CoV-2. En effet, les monocytes circulants infectés peuvent induire des réponses inflammatoires aiguës en exerçant une activité inappropriée et en provoquant une tempête de cytokines qui améliore la pathogénicité du virus et l'aggravation de la maladie chez les patients par de graves lésions tissulaires et, par conséquent, entraînent une augmentation taux de mortalité par l'infection par le SARS-CoV-2 (91). De plus, il a été montré qu'en plus des rôles bénéfiques des monocytes et des macrophages pour se défendre de l'hôte en tant que soldats au service du système immunitaire lors de l'infection respiratoire sévère causée par le SARS CoV-2, ils représentent une activité pathologique, potentiellement (92). Il est possible que le SARS CoV-2 puisse infecter les macrophages et les monocytes par des voies indépendantes de l'ACE2 et dépendantes de l'ACE2 et qu'ils n'aient donc pas leur fonction de lutte contre les virus et que ces cellules infectées n'aient pas la capacité d'évoquer des réponses immunitaires adaptatives. D'autre part, leurs fonctions dérégulées peuvent entraîner des dommages aux organes des patients, principalement en attisant l'inflammation aiguë, en favorisant la tempête de cytokines et en étendant les complications fibrotiques. Par conséquent, ils peuvent aggraver la maladie dans une large mesure et provoquent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui entraîne souvent la mort chez les patients atteints de COVID-19, par conséquent (93).

III -1-1-1-1.Les macrophages

Les macrophages sont des cellules du système immunitaire inné dérivées des monocytes et spécialisées dans la phagocytose. De plus, ces cellules ont la capacité d'exercer une large gamme de fonctions immunitaires telles que la présentation de l'antigène, la production de chimiokines et de cytokines et l'activation des autres cellules immunitaires, y compris les cellules T et B(93).

Les macrophages peuvent être trouvés dans différents tissus du corps tels que le système respiratoire. À l'état d'équilibre, au moins deux types principaux, y compris les macrophages interstitiels (IM) et les macrophages alvéolaires (AM), forment la population de macrophages dans le poumon sain dont les phénotypes, la localisation et la fonction se distinguent(94,95).

Bien qu'en présence de l'agent pathogène, les macrophages alvéolaires sont polarisés vers le sous-groupe M1 ou M2 selon l'existence du microenvironnement et les réponses immunologiques requises. Il a été établi que les macrophages M1 et les macrophages M2 s'activent respectivement dans les voies classiques et alternatives. Les macrophages M1 sont spécialisés en coopération avec T helper1 pour produire des cytokines pro-inflammatoires, intensifier l'élimination bactérienne et également améliorer la migration des autres cellules immunitaires vers le parenchyme pulmonaire et les alvéoles. Les macrophages M2 sont activés via la présentation de l'antigène à l'auxiliaire T 2 et induits par ses cytokines conduisant à des cytokines anti-inflammatoires secrètes, à la clairance des cellules apoptotiques, à l'élimination de l'inflammation et au remodelage tissulaire. Fait intéressant, des rapports ont été caractérisés selon lesquels les macrophages alvéolaires pourraient représenter les signes de leurs phénotypes typiques (cellules M1 et M2) (96,97,98). Généralement, les macrophages alvéolaires résident dans les alvéoles pulmonaires et présentent un effet central dans le processus de défense contre les infections respiratoires par le nettoyage et la phagocytose de différents types de particules pathogènes telles que les virus dans les poumons. Ils sécrètent une large gamme de cytokines pour induire des réactions inflammatoires et la réparation des tissus. De plus, les macrophages sont un puissant activateur pour déclencher des réponses immunitaires adaptatives(99,100).

III -1-1-1-1.2..Macrophages dans COVID-19

1.Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

L'ADCC se produit lorsque le domaine Fc d'une immunoglobuline, qui est lié à l'antigène viral membranaire de la cellule infectée, se fixe aux récepteurs gamma Fc (FcγR) à la surface de cellules immunitaires innées activées comprenant des monocytes, des neutrophiles, des tueurs naturels (NK) les cellules et les macrophages. Cette fixation provoque la sécrétion des granules de cytolyse contenant des perforines et des granzymes pour détruire les cellules infectées(101,102). Des études ont montré que les cellules phagocytaires comprenaient des macrophages alvéolaires et des macrophages infiltrants dérivés de monocytes via des anticorps spécifiques du SRAS-CoV jouent un rôle principal dans la clairance des cellules pulmonaires infectées par le virus actuel.(103)

III -1-1-2. Tempête de cytokines

Des études ont indiqué divers degrés d'occurrence de tempête de cytokines pendant le COVID-19 (104).elle est connue comme une réponse inflammatoire systématique médiée par les cellules immunitaires, principalement les monocytes et les macrophages qui sont excessivement activés en raison d'agents infectieux ou non infectieux et libèrent une grande quantité de cytokines proinflammatoires qui conduisent à une hyperinflammation en

déclenchant le recrutement de leucocytes et la production de médiateurs inflammatoires dans un cycle stimulant positif [105–106]. Il a été rapporté que la tempête de cytokines joue un rôle principal dans la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 et des lésions pulmonaires résultant du SDRA, en particulier chez les patients en soins intensifs (107). Au cours de ce phénomène, une série de cytokines dont IL-17, IL-7, IL-1 β , IL-9, IL-2, IL-10, TNF- α , GM-CSF, G-CSF, IFN- γ , MCP1, MIP1A, MIP1B, CXCL10 et CXCL8 se distinguent chez les nouveaux patients infectés par le virus corona. La quasi-totalité de ces médiateurs chimiques générés par les monocytes et les macrophages peuvent conduire à l'amélioration immunopathologique du COVID-19. Parmi ceux-ci, l'IL-6 a été introduite comme principal moteur du tempête de cytokines en augmentant la sécrétion de nombreuses protéines de phase aiguë et les réponses liées à la fièvre dans les cas graves de COVID-19 (108).

III 1-1-2-Les cellules dendritiques et COVID 19

Les cellules dendritiques sont des cellules sentinelles du système immunitaire, ils sont des groupes cellulaires professionnels qui présentent l'antigène dans certaines conditions, ces cellules sont situées dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques.(109,110) Ils ont la propriété de phagocytose qui fait partie du système phagocytaire mononucléaire, le terme cellule dendritique est utilisé pour décrire des cellules fonctionnellement similaires origines, où l'on distingue deux types de cellules les cellules dendritiques plasmacytoïdes et conventionnelles, Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CD11C) sont dérivées d'un précurseur lymphoïde, tandis que les cellules myéloïdes et dendritiques conventionnelles (CD11C/CDC) sont étroitement liées aux monocytes et dérivent d'une cellule progénitrice myéloïde (109).

Les CDC (conventional DC) expriment un large répertoire de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) (pattern recognition recepto) qui reconnaissent les modèles moléculaires associés aux pathogènes ou aux dommages (PAMP et DAMP). (Pathogen-associated molecular pattern et damage-associated molecular pattern) (12). Cette liaison PAMP et DAMP va déclencher des signaux de transduction qui conduisent à la maturation des DC. Au cours de la maturation, les DC traitent des protéines intracellulaires ou des antigènes exogènes pour leur présentation en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), de classe I ou de classe II, pour CD8+ou CD4+activation des lymphocytes T, respectivement. De plus, des antigènes exogènes peuvent également être présentés sur MHC-I via un processus de présentation croisée qui permet l'activation de CD8+lymphocytes T cytotoxiques (CTL) pour protéger l'hôte contre les cellules cancéreuses et les virus(112,113).

Les cellules dendritiques jouent un rôle clé dans le système immunitaire par leur rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire innées et adaptatives, notamment les CD sont les initiateurs les plus puissants de la réponse à la cellule T (2). En tant que cellules présentatrices plus puissantes de l'antigène de l'organisme, les récepteurs pour la présentation d'antigènes comme les classes I et II de la CMH sont régulés à la hausse avec des molécules Co-stimulantes comme les CD40, CD80, CD83, CD86 (114,115). Ainsi que Le ciblage des vaccins sur ces cellules qui permet d'augmenter la réponse anticorps et cellulaire, elles stimulent efficacement l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B, combinant ainsi immunité innée et adaptative(115).

Les cellules dendritiques immatures se trouvent dans les organes lymphatiques, les surfaces muqueuses, la peau et largement dans les voies respiratoires(116).

Au cours de la maturation des cellules dendritique, expriment une variété d'antigènes de surface et de récepteurs, le CCL3 et le CCL5 sont des chimiokines produites par une grande variété de cellules pulmonaires (9-10). Ces chimiokines dirigent les CD en circulation qui expriment CCR1 et CCR5 vers le poumon (11-12). Les CD dans les poumons ont Porteurs d'une fonction sentinelle, Au cours de la maturation, les DC traitent des protéines intracellulaires ou des antigènes exogènes pour leur présentation en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), de classe I ou de classe II, pour CD8+ou CD4+ activation des lymphocytes T, respectivement. De plus, des antigènes exogènes peuvent également être présentés sur MHC-I via un processus de présentation croisée qui permet l'activation de CD8+lymphocytes T cytotoxiques (CTL) pour protéger l'hôte contre les cellules cancéreuses et les virus (111). À la fin de la maturation les DC mûri a migré vers la région des lymphocytes T des organes lymphoïdes et a acquis la capacité d'activer des lymphocytes T naïfs (110). Les DC (cellule dendritique) matures peuvent activer efficacement les lymphocytes T dans le maillon central du démarrage, de la régulation et du maintien des réponses immunitaires, une fois que le processus de maturation des DC est bloqué, il affecte directement l'initiation des réactions adaptatives ultérieures que le processus de maturation des DC est bloqué, il affecte directement l'initiation des réactions adaptatives ultérieures, Les cellules précurseurs de DC se différencient en DC en ajoutant des inducteurs tels que GM-CSF, IL-4 et TNF- α .), À la suite de la découverte de ce premier type de CD, ensuite appelés CD conventionnels (cDCs), d'autres cellules présentant des caractéristiques très similaires expriment un vaste répertoire de récepteurs de reconnaissance des formes (PRR) qui reconnaissent les molécules associées aux pathogènes (121).

Au cours de la maturation, les CD traitent des protéines intracellulaires ou des antigènes exogènes pour leur présentation en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), de classe I ou de classe II, pour l'activation des cellules T CD8+ ou CD4+, respectivement. En outre, des antigènes exogènes peuvent également être présentés sur MHC-I par un processus de présentation croisée qui permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) pour protéger l'hôte contre les cellules cancéreuses et les virus (122).

Notamment la cellule dendritique elle a la capacité de contrôler et réguler les réponses inflammatoires (12). ainsi que dys-régulé et contribué aux réponses immunitaires innées nuisibles qui surviennent chez les patients atteints d'une maladie plus sévère, Le SARS-CoV-2 infecter diverses cellules dendritiques par interaction avec le CD147(123).

Le virus **sars-cov2** peut se propager aux d'autres organes lymphoïdes par la circulation sanguine qui ils pourrait avoir des effets importants sur l'issue de la maladie, Le SARS-CoV-2 a infecté et détruit les lymphocytes T plus rapidement que le VIH (124-125).

La propagation du virus aux organes lymphoïdes pourrait avoir des effets importants sur l'issue de la maladie. Le SARS-CoV-1 a infecté et détruit les lymphocytes T plus rapidement que le VIH (human immunodeficiency virus) (125).

Les scientifiques ont étudié la capacité d'un vaccin composé d'un anticorps monoclonal ciblant une molécule exprimée à la surface des cellules dendritiques (CD40) et fusionné à un peptide du **SARS-CoV2** (116) .

le SARS-CoV-2 atteint les voies respiratoires inférieures et infecter les cellules exprimant l'ACE2, après la pénétration du SARS-COV-2 dans les pneumocytes se produit la réplication du virus et l'assemblage de nouveaux virions qui peuvent induire une pyroptose, par l'assemblage et l'activation de l'inflammasome qui déclenchée par la mort cellulaire programmée, un nombre croissant de preuves montre que le SARS-CoV-2 est capable de déclencher l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les cellules épithéliales/endothéliales((126) et immunitaires

innées (127,128). Par ailleurs, dans les cellules l'inflammasome possède également d'autres substrats dont des cytokines pro-inflammatoires telles que la pro-IL-1 β et la pro-IL-18 qui sont libérées dans le compartiment extracellulaire, entraînent la libérations d'un quantité de virions matures ainsi que des PAMP et DAMP viraux libérée par les cellules infectée dans l'environnement (126,129,130).

Les cellules dendritiques contiennent un rôle dans la phase précoce qui à mettre en relation avec leur capacité à détecter le virus ou les PAMP/DAMP libérés par les cellules infectées mourantes, les cellules dendritiques reconnu plusieurs composants viraux Les

PAMP/DAMP et les virions via les PRR (131,132), les PRR initient une voie de signalisation qui aboutit à l'activation d'IRF3, IRF7 et NF- κ B. Dans le noyau, ces facteurs de transcription régulent l'expression de médiateurs inflammatoires tels que le TNF, l'IL-6, le chimioattractant des monocytes (MCP1), qui entraîne une forte réponse hyperinflammatoire qui contribue à la pathogenèse du COVID-19(130,133).

L'interaction complexe entre les DC et les virus est le résultat d'une longue course aux armements évolutive ainsi que le rôle et le mécanisme dans l'infection par le SARS-CoV-2 est encore incomplète(134).

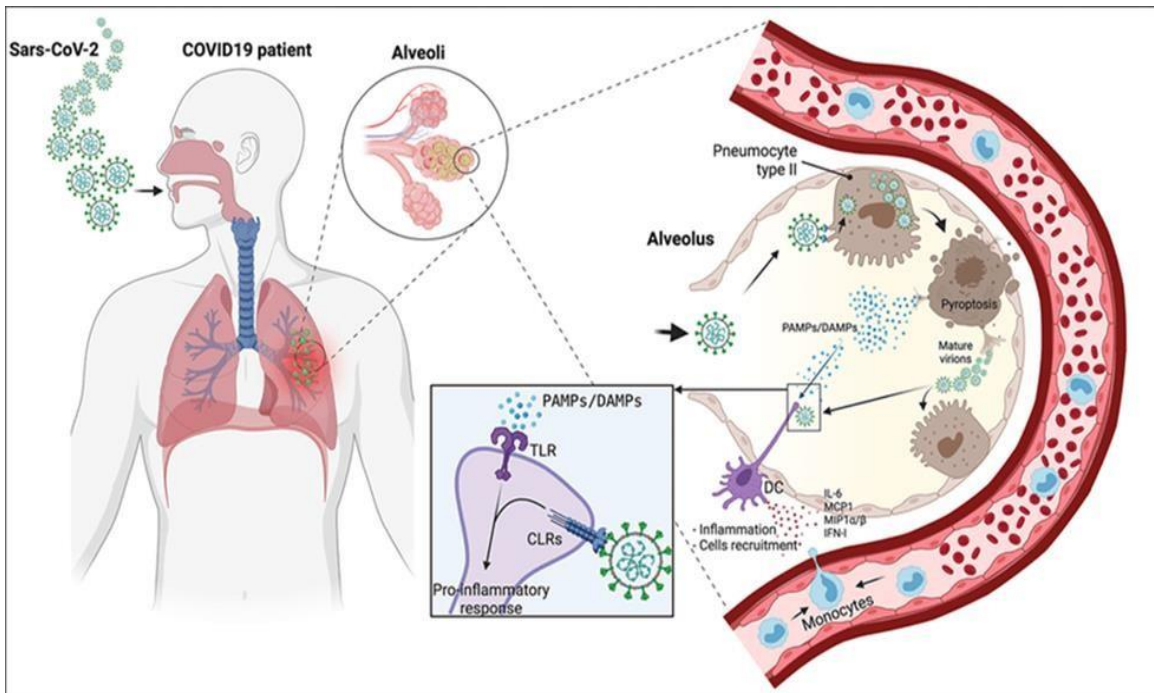


Figure 13. Inflammation déclenchée par le SARS-CoV-2 (116).

III-1-2-les PNN (polynucléaires) et COVID 19**III-1-2-1-les neutrophiles et COVID 19**

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) se subdivise en trois types d'éléments, les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Les personnes qui atteintes gravement touchée par le COVID 19, contiennent une augmentation du nombre du neutrophile dans le sang qui y a été notée comme une caractéristique clinique majeure de cette nouvelle maladie (134). les neutrophiles sont des cellules sanguines font partie des cellules polynucléaires appartenant à la lignée blanche. Ce sont des globules blancs (leucocytes) qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire. Ainsi qu'une population homogène de cellules de l'immunité innée génère dans la moelle osseuse et circulent dans le sang à vie courte (135, 136). Différents sous-ensembles états d'activation cellulaire et comprenant des stades de maturation différents a lieu dans la moelle osseuse (MO (137,138). Les populations de progéniteurs engagés dans les neutrophiles appelée proneutrophiles (pro-Neu), qui se différencient en précurseurs engagés dans la lignée preneutrophile (pré-Neu), puis les neutrophiles immatures, et et des neutrophiles matures (139).

Les neutrophiles c'est la première ligne de défense cellulaire contre les microbes, et jouent un rôle important qui phagocytent les bactéries et les éliminent par fusion (140). Au stade de maturation La capacité de phagocytose ainsi que la production de ROS (reactive oxygen species) augmentent (141,142).la capacité de formation de neutrophile à diminuer l'orque Le vieillissement des neutrophiles au cours de la circulation entraîne une dégranulation progressive (143). Après la migration dans les tissus périphériques Les neutrophiles exercent leurs activités effectrices (144), les chimiokines comme CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL3 et CCL2, CXCR1et les neutrophiles matures sont coordonnées vers les tissus par des gradients (144). À l'endroit de l'infection, les neutrophiles peuvent exercer leurs activités antimicrobiennes. L'orsque le HIF-NFκB axe B représente un point de contrôle supplémentaire pour empêcher les fonctions effectrices indésirables, les neutrophiles circulants est exprimé HIF-1un à des faibles niveaux mais régulé positivement de tissus enflammés dans des conditions hypoxiques (145).

Les neutrophiles ont représenté des mécanismes de défense peuvent se faire au prix fort de dommages collatéraux. Outre l'utilisation courante de leurs granules et des ROS produites pour éliminer les agents pathogènes lors de la phagocytose (146).

Les personnes qui infectée par le **sars-cov2** est marquée une altération de l'abondance du phénotype et de la fonctionnalité des neutrophiles qui observée un nombre élevé de neutrophiles dans les parties les plus distales du poumon (137), cette augmentation de neutrophile a détecté en tant que caractéristique du COVID-19 dans le sang (135,137). Après Une analyse

d'échantillons de granulocytes a observée des changements d'expression génique dans ces cellules et un simple changement d'abondance dans la circulation, avec des de marqueurs de neutrophiles pré-/immatures régulés à la hausse chez les patients COVID-19 par rapport aux patients légers (135).

Ont récemment été proposés que les taux plasmatiques de RETN, HGF et LCN2 produits par les neutrophiles comme prédictors des maladies graves et de la mortalité (135). Ainsi que l'analyse d'échantillons sang total par séquençage d'ARN unicellulaire dans le sang des patients **COVID 19** permis une enquête approfondie sur la régulation transcriptionnelle du compartiment des neutrophiles (146). A révélé une hétérogénéité étendue avec des groupes pro- et pré-Neu sur le plan transcriptionnel, les patients atteints de **COVID 19** sévère apparu les pro- et pré-Neu dans la circulation notamment est un indicateur clair de myélopoïese d'urgence (146,135). Les pro-Neu sont caractérisés par des gènes impliqués dans la formation de NET, puis les pré-Neu présents avec CD177, CD24, OLFM4, LCN2 et BPI expression (146). Chez les patients **COVID 19** faire une étude qui prouve de leur capacité à inhiber la prolifération des lymphocytes T et l'IFN γ production (134,135). Plus- que- une augmentation des populations de neutrophiles immatures définies par leur expression de CD11b, CD16, CD24, CD34 et CD38(135). Les individus **COVID 19** légers et sévères L'analyse fonctionnelle n'a pas montré d'altération de la capacité de phagocytose des neutrophiles du sang périphérique (146).

Les patients sains et malades n'ont pas changé les marqueurs des granules de gélatinase (CD11b) et des granules secondaires (CD66b) à la surface des neutrophiles (145). Une capacité accrue de formation de NET a également été validée fonctionnellement, ont été signalés NTE dans le plasma et à la gravité de la maladie des patients atteints de COVID 19, notamment ont révélé des TNE dans les poumons des patients par autopsies (141,142). La capacité accrue de formation de NET peut être causée par Les sous-ensembles de neutrophiles intrinsèquement différents (146) ou par des médiateurs inflammatoires dans la circulation, et la formation de NET via le sérum des individus **COVID 19** (143,145).

III-1-2-2-Les Basophiles et COVID 19

Les basophiles sont le type de granulocyte le moins courant, représentant environ 0,5 % à 1 % des globules blancs circulants(147). Cependant, ils sont le plus grand type de granulocytes(148). Ils sont responsables de réactions inflammatoires lors de la réponse immunitaire ainsi que de la formation de maladies allergiques aiguës et chroniques(149). Les basophiles responsable de la production de la réponses immunitaires, notamment l'histamine et la sérotonine qui sont responsable de l'inflammation chronique, l'héparine qui peut empêcher la coagulation du sang(150,151).

Les basophiles jouent un rôle fondamental dans différents types d'infections virales(152). Ils peuvent fonctionner comme des cellules présentatrices d'antigènes qui lient les antigènes à leur surface et stimulent les réponses immunitaires humorales, induisant la différenciation des cellules Th2(153). Les basophiles a un rôle actif dans la réponse immunitaire au SARS-CoV-2(154). Les basophiles pourraient améliorer une réponse immunitaire adaptative coordonnée au SARS-CoV-2 qui pourrait être supprimée par la réaction hyperinflammatoire pendant la phase aiguë du COVID-19(155).

La concentration des basophiles se réduit au cours de la phase aiguë de l'infection par le Sars-CoV-2, ce qui est cohérent avec leur rôle traditionnel de régulation de la réponse lymphocytaire T et B (156). L'activité des basophiles est également modifiée, l'infection par le SARS-CoV-2 induit une production d'interleukines-13 par les lymphocytes T, Ces interleukines-13 stimulent à leur tour via les basophiles les interleukines-4 et davantage d'interleukines-13(157).

Ces différentes cytokines guident la mise en place d'une immunité innée et adaptative, Toutefois, l'exposition au SARS-CoV-2 ou aux cellules épithéliales infectées par le virus ne favorise pas l'activité immunorégulatrice des basophiles, puisqu'il n'y a pas de surproduction de CD69, CD13 ou CD107 a ces marqueurs connus de l'immunorégulation.(158)

Par ailleurs, l'expression du modulateur de la réponse immunitaire PD-L1 par les basophiles n'est pas non plus augmentée lors de l'infection. Alors que d'autres études avaient mis en évidence le rôle pathologique des cellules innées. (159).

La production de cytokines par les basophiles en réponse au SARS-CoV-2 pourrait aider à réduire l'inflammation tout en augmentant la réponse humorale. (160).

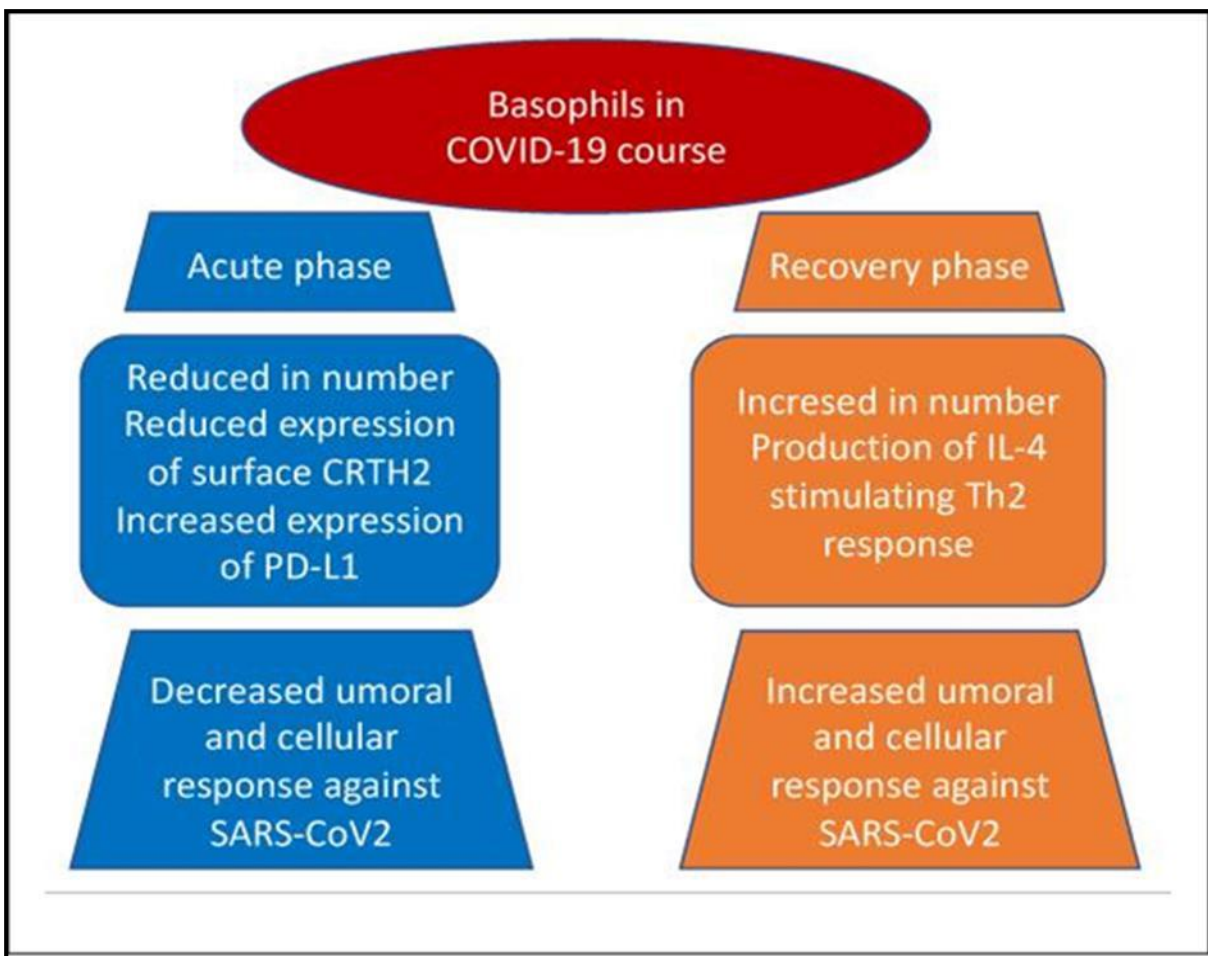


Figure 14 .Basophiles dans la pathogène du COVID 19(161).

II.1.2.3.Mastocytes et COVID 19

Les mastocytes sont des cellules régulatrices essentielles à la modulation des processus inflammatoires et allergiques. L'activation des mastocytes réside dans la liaison entre l'antigène et les IgE de leur membrane, qui déclenche une cascade activatrice intracellulaire. Cependant, les mastocytes peuvent également être activés en détectant des cytokines ou des antigènes via des récepteurs spécifiques situés à leur surface. Une fois activés, les mastocytes libèrent dans leur environnement des granules préformés qu'ils contiennent dans leur cytoplasme comme l'histamine et l'héparine dont la fonction est de favoriser le processus inflammatoire et d'éliminer le pathogène(162,163).

Les mastocytes sont également capables de produire d'autres substances telles que des médiateurs lipidiques, des cytokines (comme le $TNF\alpha$) ou des chimiokines qui participent à la signalisation et à la communication cellulaire pour coordonner la réponse immunitaire innée et adaptative (162).

Les mastocytes à un rôle important dans les infections virales comme dans le cas de COVID .

La réponse inflammatoire localisée dans les poumons observée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 est caractérisée par un réseau complexe de cellules immunitaires innées inflammatoires activées, de fibroblastes, de cellules endothéliales et de cellules épithéliales bronchiques. Les cellules épithéliales bronchiques et les fibroblastes activés par le SARS-CoV-2 provoquent une régulation positive des cytokines pro-inflammatoires et l'induction de la différenciation des mastocytes qui libèrent de l'histamine, des protéases, des cytokines, des chimiokines et des composés d'acide arachidonique, tels que la prostaglandine D2 et les leucotriènes, tous qui sont impliqués dans le réseau inflammatoire. L'histamine est libérée dans les vaisseaux après la stimulation cellulaire et stockée de manière endogène dans les granules de sécrétion des mastocytes, est impliquée dans l'augmentation de l'expression de la chimiokine IL-8 et de la cytokine IL-6, favorisant ainsi l'hyperinflammation pulmonaire. Par conséquent, dans le contexte de la tempête de cytokines **COVID 19** , les mastocytes peuvent agir comme des facteurs négatifs (Figure 15) en tant que producteurs d'histamine qui induisent des fuites microvasculaires, des protéases et de l'IL-6 qui peuvent dégrader la matrice, favorisant ainsi l'intra-alvéolaire puis la formation de la membrane hyaline et perpétuation de l'inflammation, facteurs pro-coagulants, respectivement, pouvant déclencher une thrombose immunitaire (164,165) .

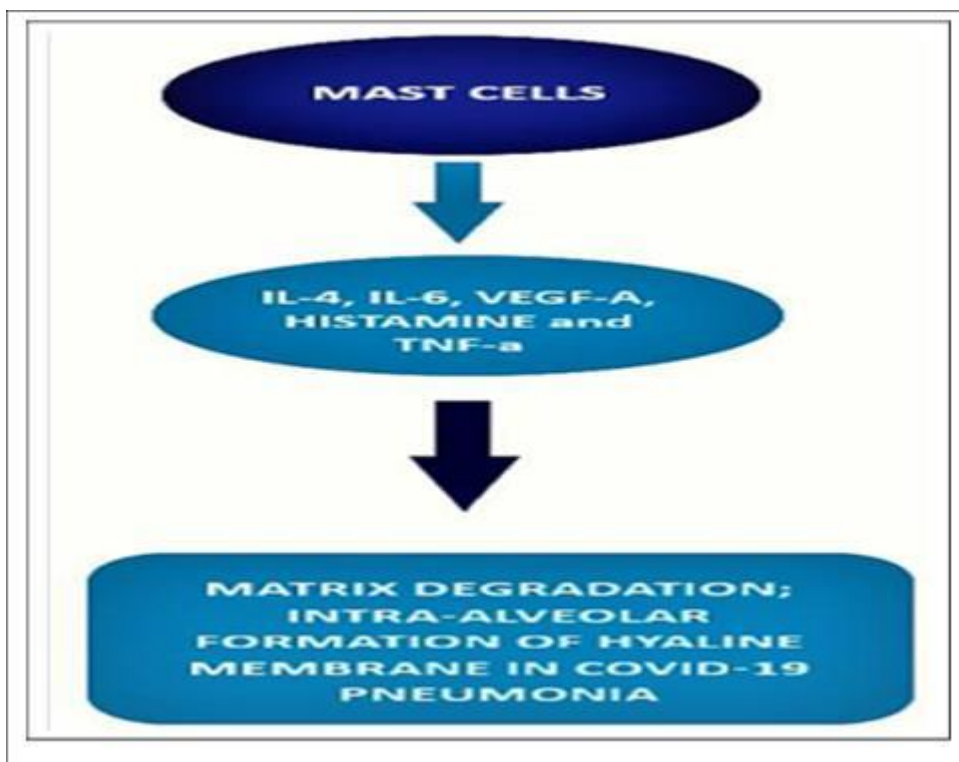


Figure 15. Rôle des mastocytes dans **COVID 19** (161).

III.1.2.4. Les éosinophiles

Les éosinophiles sont un petit sous-ensemble de granulocytes se développent à partir de cellules progénitrices pluripotentes dans la moelle osseuse qui se différencient sous le contrôle de diverses cytokines dont l'interleukine (IL)-3, l'IL5 et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (162). Les éosinophiles humains matures sont sécréter de la moelle osseuse et circulent dans le sang périphérique pendant une période de 1 à 2 jours avant de migrer dans les tissus (163).

Les Instituts nationaux américains de Health Clinical Center Laboratory identifiée la range normale des éosinophiles sanguins de 40-360 cellules par microlitre ou 0,7-5,8% de la population totale de leucocytes circulants (164). Éosinophilie clinique, terme utilisé pour décrire un nombre élevé d'éosinophiles dans la circulation périphérique, a été définie comme étant > 500 éosinophiles par microlitre de sang (164). En revanche, l'éosinopénie peut être un peu plus difficile à reconnaître. Bien que la définition formelle de l'éosinopénie soit < 10 éosinophiles par microlitre de sang certains laboratoires cliniques notent un nombre d'éosinophiles de « 0 » dans les limites normales (164).

Les propriétés et les fonctions essentielles des éosinophiles restent mal connues, Le degré élevé d'éosinophilie observé en réponse aux maladies médiées par les cytokines Th2, notamment celles associées aux allergies et aux infections parasitaires (165).

Les éosinophiles sont impliqués dans la pathologie allergique respiratoire et la défense antivirale de l'hôte bien que l'éosinopénie ait été identifiée comme un facteur pouvant faciliter le diagnostic de la maladie et déterminer le pronostic, ce résultat n'est ni définitif ni pathognomonique pour la **COVID 19** (166).

1.L'éosinophile et le SARS-COV-2

L'éosinopénie a été identifiée comme l'un des nombreux facteurs qui pourraient faciliter le diagnostic et le pronostic du COVID-19 sévère (167,168). L'éosinopénie s'accompagne généralement d'une diminution des lymphocytes, des plaquettes et des monocytes (168). la numération des éosinophiles a été incluse dans plusieurs algorithmes utilisés pour prédire la gravité de la maladie. Collectivement, les résultats de ces études montrent que l'éosinopénie est un signe de la présence du SRAS-CoV-2 et font état d'une association entre l'éosinopénie et la gravité de la maladie (169).

Le nombre d'éosinophiles périphériques revient généralement à des niveaux proches de la normale lorsque les patients se remettent d'une infection modérée à sévère (170,171, 172, 173). des études ont constaté que le nombre d'éosinophiles, bien que faible à l'admission, finit par remonter dans une cohorte de patients qui se sont rétablis d'une COVID-19 grave, En

revanche, le nombre d'éosinophiles restait faible tout au long de l'évolution des infections à des infections à issue fatale (174) .

D'autres études ont constaté que l'utilité pronostique du nombre et du pourcentage d'éosinophiles périphériques variait en fonction de la race et de l'origine ethnique du patient .Plusieurs groupes ont étudié la valeur de la numération des éosinophiles du sang périphérique à la présentation du patient pour distinguer entre la **COVID 19** et l'infection par le virus de la grippe (175).

Comme les deux infections virales respiratoires se présentent avec de la fièvre, des malaises, des maux de tête et de la toux, il serait utile d'identifier les facteurs qui pourraient prédire un diagnostic spécifique, des études (176) ont constaté que les patients diagnostiqués avec le COVID-19 présentaient un nombre d'éosinophiles faible mais significativement plus faible que ceux chez qui le diagnostic de grippe a été posé (177) .

Le diagnostic différentiel définitif reposera sur des stratégies de diagnostic spécifiques au virus, mais plusieurs algorithmes incluant la numération des éosinophiles périphériques ont été mis au point pour aider les cliniciens à distinguer ces deux infections virales respiratoires (180).

III.1.3.les NK et COVID 19

Les natural killer (NK), sont des grands lymphocytes granulaires différenciés à partir des progéniteurs lymphoïdes communs, ont été découvertes au début des années 1970. Elles sont membres de l'immunité innée et ont été définies par leur forte cytotoxicité contre les cellules infectées par des virus et par leurs fonctions effectrices dans les réponses immunitaires antitumorales(181).

Les cellules NK sont surtout caractérisées par leur capacité à produire des cytokines lors de leur stimulation⁵. En ce qui concerne leur potentiel cytotoxique, elles ciblent les cellules infectées, transformées et stressées. De cette manière, ils éliminent non seulement les cellules indésirables mais contribuent également à l'homéostasie cellulaire (182). Le site anatomique conventionnel connu de la production des cellules NK est la moelle osseuse, où des interactions avec d'autres composants cellulaires, des cytokines et des molécules solubles et conduisent le développement des cellules NK (183).

La fonction des cellules NK est régulée par des récepteurs codés par la lignée germinale(184,185). Lors d'une infection virale, les cellules hôtes peuvent devenir sensibles à la reconnaissance médiée par les cellules NK par le biais de divers mécanismes qui peuvent inclure une surrégulation de molécules autocodées induites par l'infection et/ou une réponse de stress cellulaire concomitante qui lie les récepteurs activateurs des cellules NK .Il est important

de noter que les cellules NK peuvent également éliminer les cellules infectées par un virus par la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)(186).

En outre, l'activité des cellules NK est modulée par des cytokines, y compris les cytokines activatrices IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 et les interférons de type I, qui peuvent être produites par des cellules infectées par un virus ou des cellules présentatrices d'antigènes activées(187). Grâce à ces mécanismes, les cellules NK sont particulièrement équipées pour détecter et répondre rapidement aux infections virales(188).

1.3.1. Les NK et le SARS-COV-2

Les NK jouent un rôle central dans le maintien de l'homéostasie immunitaire, une condition essentielle lorsqu'il s'agit de relever le défi d'un nouvel agent pathogène. Il a été démontré que l'infection par le SRAS-CoV-2 entrave la fonction des cellules NK, perturbant ainsi cet équilibre vital (189).

- Les cellules NK sont des répondeurs précoces à l'infection aiguë par le SARS-CoV-2, avec un recrutement de cellules NK CD56bright et CD56dim de la circulation vers les poumons, ce qui entraîne une réduction du nombre de cellules NK circulantes en cas d'infection aiguë(132,135). Un module génétique pour la chimiotaxie est induit dans les cellules NK pulmonaires(135). Bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires dans ce domaine, cette production de chimiokines suggère que CXCR3 et CCR5 sont importants pour l'orientation des cellules NK vers les poumons lors d'une infection aiguë par le SARS-CoV-2(190).

D'autre part, les cellules immunitaires et parenchymateuses des poumons des patients atteints de COVID-19 présentent une expression élevée de HLA-E33, et il a été suggéré que la protéine S du SRAS-CoV-2 peut induire une expression HLA-E de surface par les cellules épithéliales pulmonaires(191). Cependant, il reste à déterminer si l'expression élevée de HLA-E va stimuler les cellules NK via NKG2C ou plutôt inhiber les cellules NK exprimant NKG2A(192).

Plus détaillé, les patients atteints de COVID-19 présentent des taux élevés de cytokines et de chimiokines inflammatoires (IL-1a/β, IP-10, MCP-1), les cas graves présentant une élévation du TNFα, de l'IL-1, l'IL-6, l'IL-18, l'IL-8, l'IL-10, du MCP-1 et du MIP-1A, ce qui entraîne de graves lésions des tissus pulmonaires (193). Outre son rôle inflammatoire, l'IL-1 a également été associée à l'expression du thromboxane-A2 chez les patients atteints de COVID 19, ce qui entraîne une activation et une agrégation accrues des plaquettes, médiatrices de la formation du thrombus (194,195). Les cellules NK jouent probablement un rôle important dans ces dommages induits par les cytokines. Tout d'abord, les chimiokines MCP-1 et IP-10 recrutent

les cellules NK vers les tissus enflammés, en particulier les poumons (196), les fonctions effectrices de ces cellules NK sont cependant émoussées et orientées vers un phénotype inflammatoire. Il a été suggéré que l'IFN- γ et le TNF- α produits par les cellules NK pourraient être fonctionnellement liés à la cytolyse des cellules NK par l'intermédiaire de NF- κ B-dépendante de l'expression de ICAM-1 dans les cellules cibles (197). La diminution du nombre de cellules NK combinée aux niveaux réduits d'IFN- γ et de TNF- α induits par l'expression de NKG2A, peut entraîner une diminution de la fonction cytolytique des cellules NK dans le SRAS-CoV-2. Enfin, l'IL-6 et l'IL-10 sont une caractéristique importante de l'infection par le SRAS-CoV-2 (197), et toutes deux ont la capacité de réduire la cytotoxicité des cellules NK (198). cytotoxicité des cellules NK (198,199). Il a été démontré que l'IL-6 réduit directement l'expression de la perforine et du granzyme B [198], tandis que l'IL-10 est corrélée négativement à la cytotoxicité des cellules NK, par le biais d'une réduction de l'IFN- γ et de l'IL-2 (199). Dans le cas d'une infection virale, une cytotoxicité déficiente conduit à l'accumulation de stimuli antigéniques(200).

l'accumulation de stimuli antigéniques, perpétuant l'inflammation et déclenchant des lésions tissulaires. Les cellules T auxiliaires, les cellules T régulatrices et les cellules T à mémoire sont toutes diminuées dans les cas graves de **COVID 19** bien que les niveaux de cytokines Th1 et Th2 restent élevés. L'ensemble de ces facteurs indique que La combinaison de ces facteurs indique que la diminution de la cytotoxicité des cellules NK et de la régulation immunitaire conduit à un phénotype inflammatoire critique dans les cas suivants l'infection par le SRAS-CoV-2 (200). Il est intéressant de noter que, malgré la diminution globale des sous-ensembles de cellules NK dans le groupe COVID 19, une étude a mis en évidence une augmentation des cellules NK CXCR3+ chez une personne atteinte d'une augmentation des cellules NK CXCR3+ chez une personne atteinte d'une maladie grave (200).

III.1.4.les molécules de l'immunité innée et COVID 19

III.1.4.1.les cytokines secrété par les cellules de l'immunité innée et COVID 19

1.Tempête cytokine

La **COVID 19** génère une réponse immunitaire contre le virus du SARS- COV 2 chez les personnes infectées surtout dans l'immunité innée, cela conduit à une inflammation provoquant une libération exagérée et incontrôlée de médiateurs pro inflammatoires dans les cas graves avec ce qu'on appelle une tempête de cytokines est apparu en 1993(201).

La tempête de cytokines ou orage cytokinique est une production excessive de cytokines déclenchée par un agent pathogène et qui se manifeste par une violente réponse inflammatoire du système immunitaire (202). Les patients atteints de pneumonie à la **COVID 19** ont noté une

production plus élevée de cytokines inflammatoire (202). L'Orage cytokinétique peut être déclenchée lors de diverses maladies infectieuses, et endommager sérieusement plusieurs organes, notamment On connaît les agents infectieux au système immunitaire, Il existe deux types de réponses : Une réponse immunitaire innée, qui fait appel aux cellules de l'immunité innée qui sont les macrophages et Polynucléaires et La réponse immunitaire adaptative spécifique à L'antigène. Pendant une réaction immunitaire chez un sujet normal : les cellules infectées sont lysées par LT, Le virus sera désactivé par les neutralisants AC. L'immunité est contrôlée pour éliminer le virus, cependant Si la réponse immunitaire est défaillante, La tempête de cytokines qui en résulte circule vers autres organes, entraînant des dommages à plusieurs organes (203).

Les macrophages sont des cellules de l'immunité innée, qui sont activés par l'INF δ , contribuent considérablement à la libération : des Cytokines : IL-6, IL-1 β , IL-18, IL-17, TNF- α , ainsi que (GM-CSF) (le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages), Chimioquinas: IL-8 et protéine chimiotactique des monocytes (MCP)-1, plus la protéine inflammatoire des macrophages (MIP)-1b(204,205).

L'IL-6 exprimée chez les patients COVID 19, et qui est responsable d'effets aussi bien au niveau local que systémique, notamment induit la différenciation des LB et la production des anticorps et d'autre fonction. Ainsi que par un mécanisme de rétroaction positive la production de GM-CSF entraîne une activation des monocytes inflammatoires CD14+ ou CD16+, produisant une quantité excessive d'IL-6 et d'autres facteurs(206). Plus que ça De fortes concentrations de neutrophiles extracellulaires peuvent aussi contribuer à la libération de cytokines, Cela a été fatal chez les patients présentant une infection grave au SARS-CoV-2(207). Il a montré que cet orage de cytokines a joué un rôle central en exacerbant les symptômes et la progression de la maladie (208). Dont la pathologie immunitaire contre un virus la cytokine joue un rôle vital (209,210). L'immunité et les médiateurs peuvent endommager gravement les systèmes organiques humains. Les patients atteints de la COVID-19 ont été diagnostiqués avec une surexpression de la protéine chimio-attractante monocyte (MCP-1), de l'IFN- γ , de l'IP-10 et de l'IL-1 β , qui provoquer l'activation des réponses des cellules T de type 1 (Th1). Les individus souffrant de COVID-19 ont été montrée que les cellules Th2 sécrétées des niveaux élevés de cytokines comme l'IL-10 et l'IL-4, Les deux cytokines jouent un rôle dans l'inhibition des réactions inflammatoires. (211,212,213). Chez les patients gravement malades et les plus faibles signifie les niveaux d'IL-6 et d'IL-2 R, obtenus à partir du sérum sont les plus élevés (213).

Ainsi qu'une autre étude rétrospective a montré que le facteur pathologique important dans ARDS est la lésion des tissus interstitiels et pulmonaires, en raison de l'infiltration de cellules inflammatoires non spécifiques. En évidence une augmentation significative de la mortalité des patients atteints de SDRA (apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu) (214,215). notamment entre la génération de tempête de cytokines, le développement du SDRA et la progression une relation étroite, dans le cas des personnes SDRA ont observés une augmentation des niveaux de cytokines sériques, cette augmentation a un rapport direct avec le taux de mortalité(216), ainsi que Plusieurs symptômes cliniques chez les patients atteints de la **COVID 19** ont été identifiés et pourraient s'être manifestés en raison du syndrome de libération des cytokines (SRC), Le SRC est un état aigu de l'inflammation systémique et est caractérisé par la fièvre et la dysfonction multiple d'organe(217) . L'IL-6 est perçue comme une cible pour la SRC induite par la thérapie cellulaire adoptive. IL-6 peut entraîner des fuites vasculaires, ainsi que compléter l'activation et l'activation de la cascade de coagulation. Il en résulte une coagulation intravasculaire, symptôme caractéristique d'un SRC grave (218,218). Comme montrée la figure 01 la génération et les résultats cliniques d'une l'orage cytokine induit par l'infection au SARS-CoV-2 (213). Infection par le SARS-CoV-2 dans les poumons de l'hôte en passant par les cellules épithéliales alvéolaires de type 2, en entrant par les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 et en interagissant avec les vaisseaux sanguins à l'interface pneumocytaire – capillaire, cette entrée a mené à une activation de l'immunité innée de l'hôte, qui se traduit par la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ce qui conduit finalement à une réaction incontrôlée et exagérée, l'orage cytokine (213,220,2021).

De très nombreuses études ont montré que cette tempête cytokinique était directement corrélée aux lésions tissulaires et à un pronostic défavorable et sévère des patie (205).

la tempête de la cytokines il entraine un mécanisme dans le COVID 19, après L'entrée cellulaire du SARS CoV-2 et la provocation d'une réponse immunitaire avec production de cytokines inflammatoires médiés par des récepteurs immunitaires liés à la membrane ,les cellules Th1 pathogènes de réponses immunitaires pro inflammatoires puis CD14+CD16, ainsi que l'infiltration de macrophages et de neutrophiles dans le tissu pulmonaire, entraînant une tempête de cytokine(222).la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires via l' activation rapidement les cellules pathogènes Th1,tel que GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), l'interleukine-6 (223). notamment Les récepteurs immunitaires d'origine membranaire peuvent contribuer à une réaction inflammatoire .déséquilibrée, et une faible induction de l'IFN- γ peut être un des principaux amplificateurs de la production de cytokines(224).

L'orage des cytokines dans la COVID 19 est caractérisé par une forte. Expression d'IL-6 et de TNF-Hirano et Murakami(225). Proposent de mettre en place un mécanisme. Risque d'orage cytokine dû à l'angiotensine 2 (ANG II), ainsi que l'activation de facteur nucléaire-κB (NF-κB) par le sars cov2 et via récepteurs de reconnaissance de formes II occupe ACE2, suivie d'une augmentation de l'AngII (226). , puis L'IL-6 se lie à sIL-6R via gp130 pour former le complexe IL-6-sIL-6R) dans les cellules non immunitaires, activer le transducteur de signal et l'activateur de la transcription 3 (STAT3), il peut également se lier au récepteur de l'IL-6 lié à la membrane (mIL-6R), Ce dernier peut entraîner des effets pléiotropes sur les cellules immunitaires acquises et innées, entraînant des tempêtes de cytokines (227).

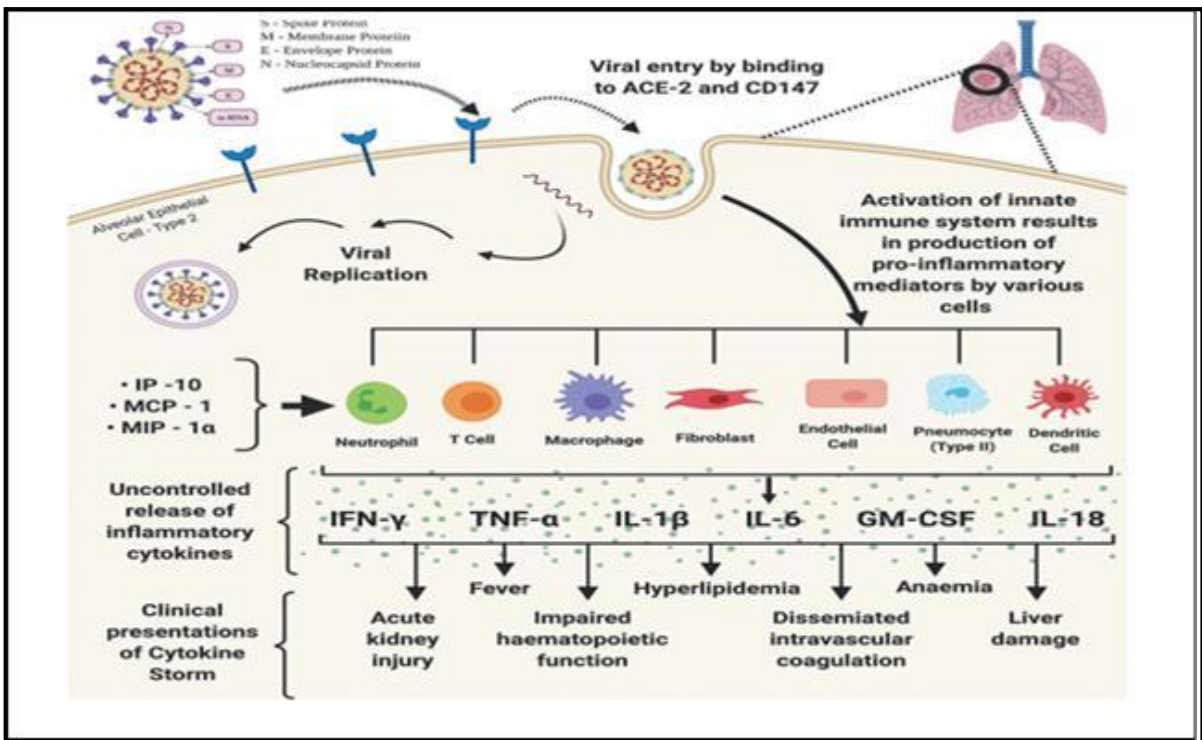


Figure 16 . Pathogénie de tempete de cytokines(205) .

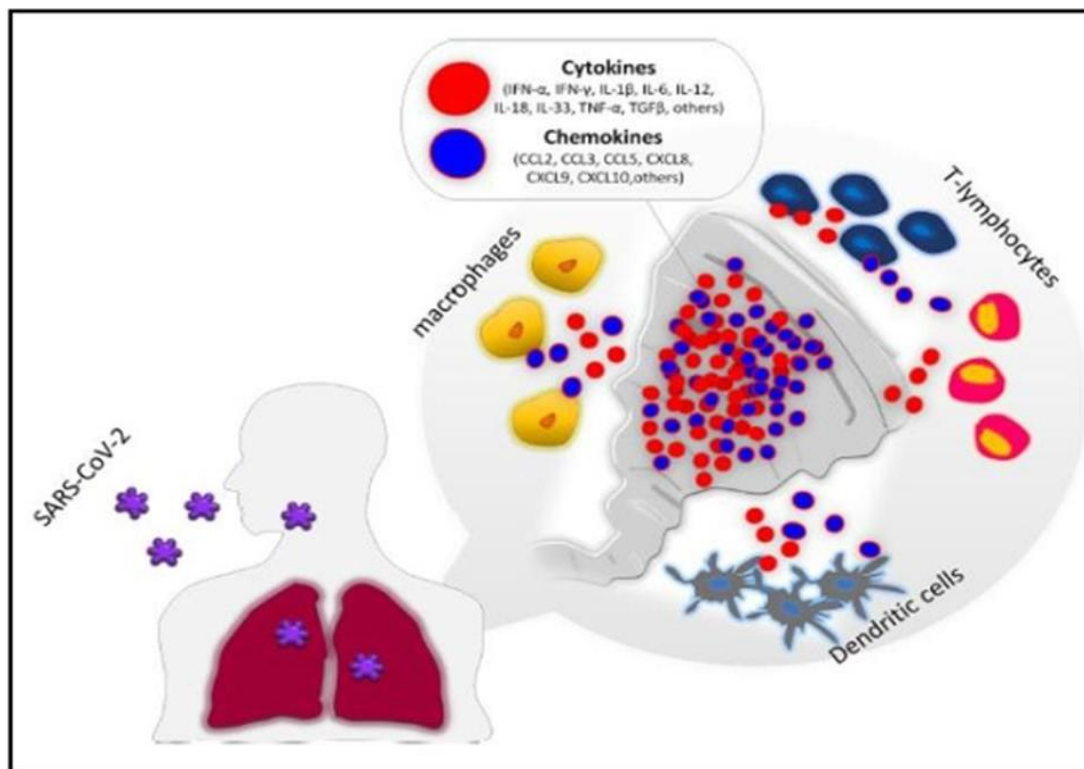


Figure 17 . Représentation schématique de la pathogénie **COVID 19** et la tempête Cytokinique (205).

III.1.4.3. les interférons et COVID 19

Les interférons sont des protéines des familles des cytokines naturellement fabriquées par les cellules de l'organisme en réponse à une infection à une agression par un agent pathogène (virus, bactérie, parasite, cellule tumorale...) (228).

Elles activent les macrophages et permettent d'une part de stimuler les défenses immunitaires et d'autre part d'inhiber la prolifération des cellules infectées ou tumorales. il existe trois types d'interférons : l'interféron alpha et beta qui ont une action antivirale et une action antitumorale, et l'interféron gamma qui ont une action immun et l'interféron lambda qui Ils ne sont pas utilisés en thérapeutique(229).

Plusieurs études ont montré le lien entre un déficit en interférons et un sur-risque de développer une forme grave de la COVID 19(229).

Une recherche sur des mécanismes spécifiques de l'immunité – la voie des interférons (IFN) de type I qui sont de puissantes molécules antivirales – les chercheurs ont mis en évidence chez certains patients des anomalies génétiques qui diminuent la production des IFN de type I (3-4% des formes graves). Chez d'autres patients, ils ont identifié des maladies auto-immunes qui bloquent l'action des IFN de type I (10-11% des formes graves). L'ensemble de ces découvertes expliquerait donc 15 % des formes graves de COVID 19, donc, 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 à l'Institut de Recherche Saint Louis à partir des cellules d'un patient porteur d'une mutation dans le gène IRF7, les personnes porteuses de ces mutations sont plus à risque de développer une forme potentiellement mortelle de COVID 19(229).

Les chercheurs montrent chez les patients atteints de formes graves de Covid-19, la présence à taux élevé dans le sang d'anticorps dirigés contre les IFN de type I des individus (auto-anticorps) et capables de neutraliser l'effet de ces molécules antivirales. Ces auto-anticorps sont retrouvés chez plus de 10 % des patients développant une pneumonie grave par infection au **SARS-CoV2**(230).

La prise précoce d'IFN de type 1 chez ces patients pourrait être une piste thérapeutique. Ces médicaments sont disponibles depuis plus de 30 ans et sans effets secondaires notables s'ils sont pris pendant une courte période (230).

III-1-4-4-les molécules de la phase aiguë et COVID 19

la phase aiguë est des protéines plasmatiques dont les taux augmentent considérablement appelés réactifs positifs, tel que diminuent appelés réactifs négatifs, en répondent à des taux circulants élevés d'interleukine (IL)-1 et d'IL-6 lorsqu'une infection ou des lésions tissulaires(232).

Les protéines de phase aiguë (PPA) sont une classe de protéines synthétisées par le foie dont la production est stimulée ou inhibée en réponse à une inflammation¹. La réponse est appelée réaction de phase aiguë (232). La production d'APP par le foie est attribuable à diverses sécrétions de cytokine dans la circulation sanguine(232).

Le MCP-1 ((Monocyte chemoattractant protein-1)),est un cytokine de type chimiokine,appelée aussi le chemokine ligand 2(CCL2), est un petites protéines de signalisation secrète par les cellules du système immunitaire tel que les endothéliales,les macrophages...(233).

Cette cytokine fait partie d'une des quatre sous-familles de chimiokines avec deux sous-groupes principaux (CXC et CC) et deux petits sous-groupes (CX3C et C) (233).

Elle produit son action chimioattractive sur les monocytes,les lymphocytes, ainsi que les basophiles dont elle entraîne la dégranulation, Il a un rôle vital dans le processus d'inflammation, Il entraîne à l'avancement de nombreux troubles par ce principal mécanisme de migration et d'infiltration des cellules inflammatoires au niveau du site d'inflammation, cependant La CCL2 est la première chimiokine CC humaine purifiée identifiée en raison de sa propriété chimiotactique monocyte(233,234). Le rôle du MCP-1 a été mis en cause dans la pathogénèse de diverses maladies dans lesquelles il contribue à travers de nombreux

mécanismes(2). Le MCP-1 se fixe à ses récepteurs Le CCR2 active des cellules telles que les monocytes et d'autres cellules immunitaires qui favorisent l'inflammation.Elle oriente l'infiltration des globules blancs ainsi que la prolifération des lymphocytes T et de la fonction immunitaire ,il a induit comme régulateur dans la polarisation des cellules Th0 vers un Phénotype Th2 via autres chimiokines(235). Il régule la différenciation des monocytes en cellules dendritiques.Il modulation de la réponse immunitaire th1 par suppression sélective de la différenciation des cellules T naïves en cellules effectrices th1 en régulant la capacité de l'IL-12 à libérer des cellules dendritiques(236).

La production de lymphocytes T IL-4 est augmentée parce que le MCP-1 peut activer le promoteur IL-4, améliorant ainsi la réponse immunitaire du type 2 [53].Il a été suggéré que le MCP-1 produit par les neutrophiles dans un microenvironnement th1 participe à l'adaptation th1 réponse(237).

Le résumé

- Lorsque le SARS COV 2 pénètre dans l'organisme, les cellules peuvent reconnaître les marqueurs présents sur le virus.
 - Il en résulte une activité antivirale non spécifique.
 - Les cellules du système inné (macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques et autres) sont activées pour éliminer le SARS COV2 et déclencher la réponse immunitaire adaptative.
- (A) Principaux sites d'entrée du SARS-CoV-2 via les cellules de la cavité nasale et des voies respiratoires supérieures et inférieures.
- (B) Déterminants moléculaires lors de l'infection par le SARS-CoV-2 d'une cellule.
- (C) Le SARS-CoV-2 est très probablement reconnu par les PRR reconnaissant l'ARN étranger.

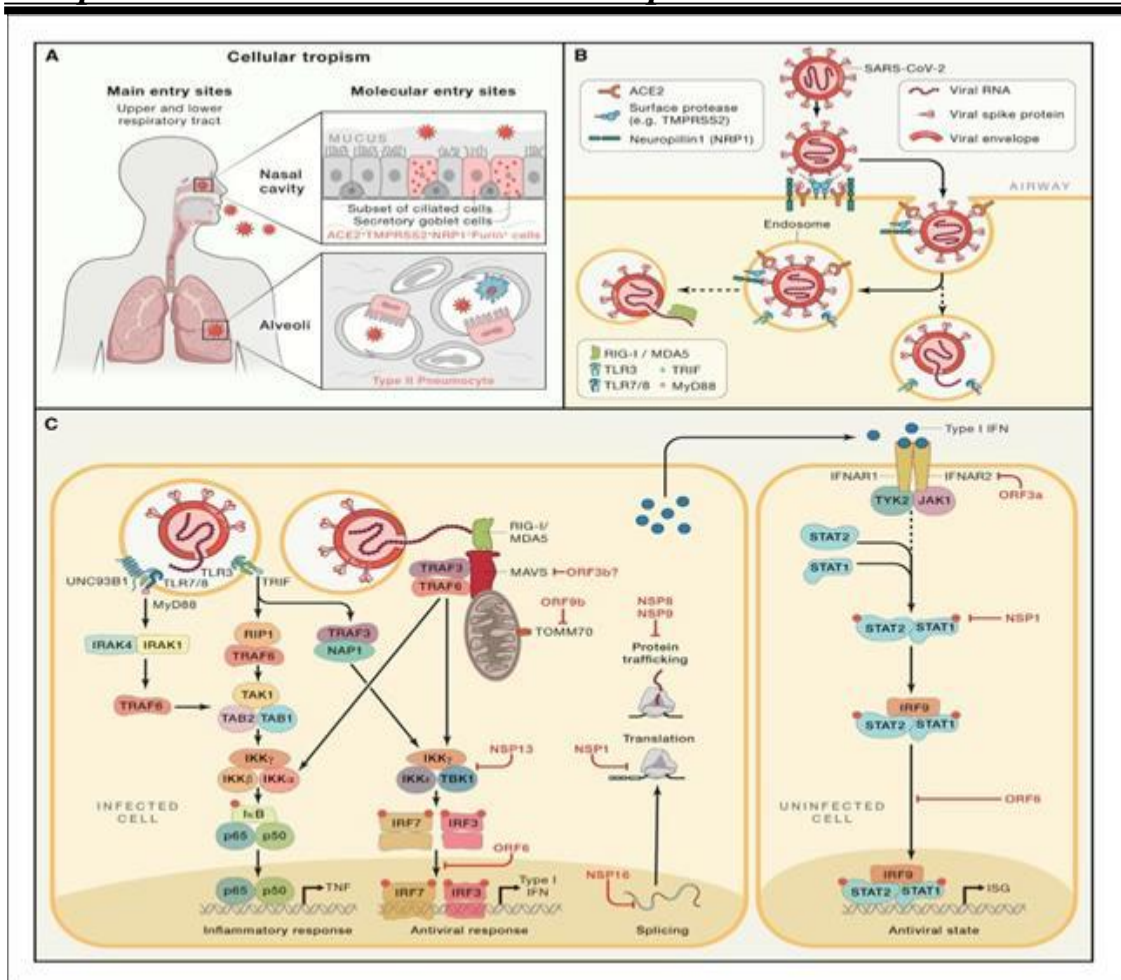


Figure 18. la réponse immunitaire innée vis à vis le du SARS-CoV-2(237).

III.2. la réponse immunitaire spécifique et COVID 19

III.2.1. la réponse immunitaire humorale et COVID 19

L'immunité adaptative entraîne 2 types de réponse immunitaire : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, La réponse humorale ne représente qu'une partie de la réponse immunitaire, qui assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B. est principalement dirigée contre les agents infectieux extracellulaires tels que les virus et les bactéries (238,239).

III.2.1.1. LB et COVID 19

1.LB et COVID 19

Les cellules B représentent un bras important d'immunité contre les agents pathogènes. Cela est particulièrement pertinent pour la COVID-19, où la production d'anticorps neutralisants a été considérée comme un mécanisme de défense majeur éradiquant les virions et offrant une immunité à l'hôte, alors que la réponse en anticorps commence généralement après 6 à 8 jours (240).

Des études qui suggèrent une diminution des cellules B chez les patients COVID-19 et diminué que les cas graves par rapport aux cas bénins(241,242). ainsi que la comparaison entre les stades sévère et sain a été observée que le nombre absolu de lymphocytes totaux a diminué chez les patients COVID 19, la proportion de lymphocytes B s'est avérée plus élevée chez la plupart des patients, plus profondément dans les cas graves, puis le rôle des lymphocytes B dans le COVID-19, au-delà de la production d'anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2, n'est pas encore bien compris (243).l'immunité humorale est importante pour combattre l'infection virale cela est dû à les lymphocytes B plasmatisques, les cellules sécrétant des anticorps, se sont révélés enrichis aux stades sévères et de récupération par contre aux témoins sains(244).les patients **COVID 19** en soins intensifs qui présentaient des preuves d'anticorps spécifiques au **SARS-CoV2** qui présenter un danger accru d'issue indésirable puis pas encore protégés(245). Pendant L'instant autre étude, il est suggéré que la réponse des lymphocytes B pourrait être non essentielle sur la base de l'observation, dans la progression de la maladie probablement implique que la production d'anticorps Cela peut également refléter le fait que la réponse normale des lymphocytes T peut être suffisant dans la réponse immunitaire contre l'infection par le SARS-CoV-2(246). chez les patients atteints de **COVID 19** Une étude des lymphocytes B dans l'infection par le SARS-CoV-2 peut être attribuée à l'analyse de l'ensemble de la population de lymphocytes B par Une étude de profilage qui a révélé plusieurs altérations dans la distribution des cellules B [10],il a déclaré que lymphocytes B CD19 +, les fréquences des plasmablastes (PB) (CD19 + CD27 + CD38 +) étaient souvent fortement augmentées, représentant > 30 % des lymphocytes B circulants au sain plus que le nombre de lymphocytes B naïfs IgD + CD27 ne l'était pas (247).par contre c aux témoins sains chez les patients **COVID19** les lymphocytes B mémoire à commutation de classe (IgD - CD27 +) et non à commutation de classe (IgD + CD27 +) ont diminué par rapport et patients récupérés (247). plus que ça une autre étude , utilisant le séquençage unicellulaire montrée que les cellules B naïves exprimant CD19, CD20 (MS4A1), TCL1A, IL4R, IGHD et IGHM diminuaient de manière significative au cours de l'étape de récupération du COVID 19(248). notamment il existe une hétérogénéité considérable entre les patients pour les réponses des lymphocytes B circulant et le nombre de lymphocytes B ne soient pas fréquemment diminués chez les patients sévères et non sévères(243) De plus, chez les adultes infectés par la **COVID 19** est négativement corrélée à l'immunité clinique qui produits des anticorps (249). chez les patients atteints de COVID 19 a été observé que la réponse plus précoce a des anticorps plus élevé, ce qui indique que les répondeurs forts pour les IGM et les IgG,(250,251). car les patients atteints de **COVID 19** qui étaient de mauvais répondeurs IgG suivis avec un taux de clairance virale plus élevé que celui des forts répondeurs(249). qui

ressemblent au **SARS-CoV** et **MERS-CoV** infections(252). car chez les patients présentant des résultats positifs d'IgM anti-**SARS-CoV-2** par rapport à ceux sans anticorps IgM antiSARS-CoV-2 via une courte durée d'excrétion (253). notamment e les IgM et IgG anti- SARS-CoV-2 sont produits pendant l'infection au **COVID-19**, l'infection des cellules immunitaires humaines indépendantes du récepteur ACE2 facilite par Les anticorps spécifiques de la protéine de pointe virale(253,254).

Chez les patients atteints de **COVID 19** sévère Les cellules immunitaires exprimant FccR pour IgG peut être infecté par IgG-FccInteractions R médiées par des anticorps IgG anti-protéine de pointe SARS-CoV-2 (255,256) comme montrée la figure l'association possible entre la réponse anticorps spécifique en début d'infection qui est principalement de type IgM et après séroconversion en anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 avec la charge virale et l'excrétion chez les patients **COVID-19** (257).

Au début de l'infection, les réponses anticorps spécifiques contre le SRAS-CoV-2 sont principalement la réponse anticorps IgM qui est corrélée à une clairance virale plus élevée, tandis qu'après la séroconversion ou chez les individus qui produisent des IgG plus tôt que les IgM, la charge virale plus élevée et la durée plus longue du virus la perte a été détectée(257).

après infection les premiers résultats d'analyse des immunoglobulines (Ig) produites contre le SARS-CoV-2 (IgG et IgM) , La plupart des patients COVID-19 qui se rétablissent ont des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 détectables dans leur sang(258).

Au cours la troisième semaine suivant l'apparition des premiers symptômes, 100 % les patients infectée ont développé au troisième semaine une réponse humorale avec une production d'IgG spécifiques de la protéine Spike d'un virus, ainsi que les séroconversions pour les IgG et pour les IgM (258), comme indiquent les analyses de certains auteurs montre que le sérum des individus infectée pouvaient inhiber l'entrée du virus dans les cellules (25).

La détection des anticorps neutralisants pourrait servir d'indicateur de guérison après la COVID-19. Cependant, les taux d'anticorps ne se maintiennent pas toujours à un niveau élevé chez les patients convalescents, les réponses humorales initiales, spécifiques du SARS-CoV-2, sont généralement dominées par des anticorps d'isotope IgA, associées à une expansion périphérique des plasmablastes IgA (260).

Dans le contexte de la pandémie actuelle de COVID-19, des tests sérologiques sont utilisés pour évaluer l'immunité contre le SARS-CoV-2 , tests sérologiques sont essentiellement utilisés pour diagnostiquer une infection passée et évaluer l'immunité contre le SARS-CoV-2. Ces données sont primordiales pour déterminer la dynamique de transmission au cours de la période post-pandémique(261).

Depuis leur mise à disposition en France, les tests de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 ont fait l'objet d'une énorme demande de la part des personnes qui souhaitent savoir si elles sont désormais protégées. Des tests sérologiques plus tardifs réalisés chez ces mêmes patients sont donc nécessaires pour déterminer la persistance d'anticorps spécifiques du virus après l'infection et évaluer leur titre (261). A montré que tous présentent dans les six mois suivant l'apparition de la maladie des anticorps neutralisants a été corrélée à la fréquence de lymphocytes B producteurs (antibody-secreting cells, ASC) d'IgG anti-S-RBD, Chez les patients guéris, une production d'anticorps spécifiques du domaine RBD (receptor-binding domain) de la protéine de surface du virus, Spike (S-RBD) (262).

La pandémie de coronavirus 2019 est une crise de Santee publique exceptionnelle, les anticorps monoclonaux (mAbs) sont des outils pour détecter et traiter de nombreuses maladies, les chercheurs sont commencés à mettre au point des troussees en Ab pour détecter (SARS-COV) (263).

Les cellules B, les cellules Tcd4+ et les cellules Tcd8+ sont des composants fondamentaux du système immunitaire adaptatif est nécessaire pour contrôler la plupart des infections virales (264).

Les cellules B sont des lymphocytes d'un type de globules blancs qui exercent une fonction immunitaire majeure dans la défense de l'organisme, ils sont des cellules productrices des AC spécifique a l'antigène par les ASC (ANTIBODY SECRETING CELL) (28). les derniers études sont caractérisée des réponses des lymphocytes B au cas des patients atteints de la **COVID 19** qui présent un taux élevé de cellules B CD19 par rapport aux cas normal (sains), et le plus important qui identifie les profils des cellules B au patients atteints d'une maladie bénigne et de soins intensifs puis les individus en sante (265).

chez les individus infectée par le SARS COV-2 le développement des anticorps neutralisants se fait rapidement au même temps que la séroconversion , le sars -cov 2 est un virus seroconvertissent infectée la grande majorité des personnes dans les 5 a 15 jours et 90 % au 10 e jours (266).le Spike et la nucléocapside sont des principaux antigène pour la séroconversion , le Spike est la cible de 90% des anticorps neutralisant dans COVID 19et la liaison de récepteur RBD au Spike , ainsi que les anticorps IgG,IgA,IgM, d'immunoglobuline du Spike découvert simultanément (267).

Dans un cas d'infection aigue a la COVID 19, le système immunitaire produit des AC neutralisants comme les IgG, IgA et moins par des IgM non aiguilles, il a présenté que les AC IgG neutralisants spécifique de RBD pourraient empêcher la fusion de cellule entre la protéine du virus et le récepteur ACE2 et l'entrée du virus (268).

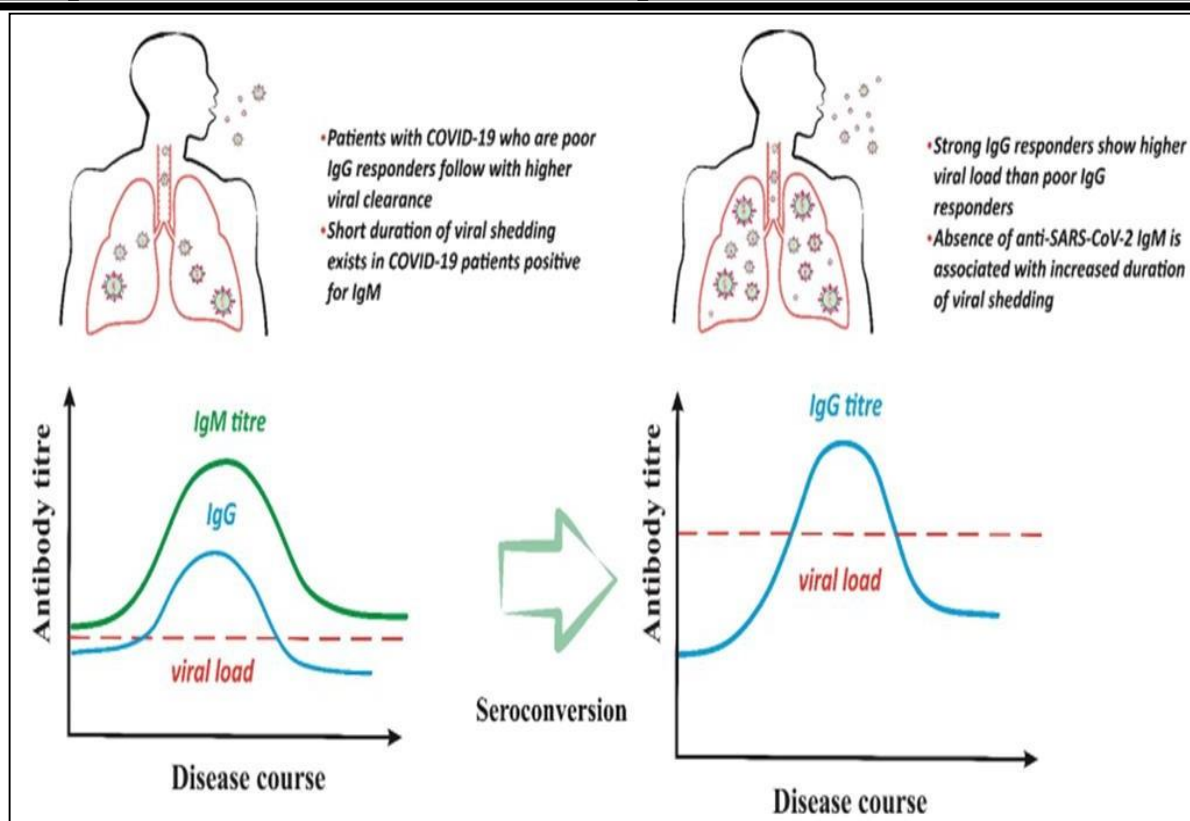


Figure 19 . La réponse aux anticorps est associée à la charge virale et à l'excrétion de patients infectés par la COVID-19 (269).

III.2.1.2. Les lymphocytes et COVID 19

Les lymphocytes et les sous-ensembles de cellules T CD4+, T CD8+, de cellules B et les NK jouent un rôle important dans le maintien de la fonction du système immunitaire. Après une infection virale, l'altération du nombre total de lymphocytes et de leurs sous-ensembles varie selon le type de virus, ce qui indique une association potentielle entre l'altération des sous-ensembles lymphocytaires et les mécanismes pathogènes viraux (270). Des études récentes ont indiqué une nette diminution des lymphocytes périphériques chez les patients atteints de l'infection COVID-19, mais toute altération des sous-ensembles était encore inconnue (271).

Une étude a été réalisée pour mesurer les niveaux des sous-ensembles de lymphocytes périphériques par cytométrie de flux chez 60 patients hospitalisés atteints de COVID-19 et des patients sains (272).

Dans cette étude, la lymphopénie était fréquente chez les patients atteints de COVID-19 (72 %), ce qui indique une altération du système immunitaire au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2. En outre, des diminutions des cellules T CD4+, des cellules T CD8+, des cellules B et des cellules NK ont également été observées chez les patients atteints de COVID-19. Ces altérations ont également été constatées chez les patients atteints de pneumonie causée par le

SRAS-Cov (273). Dans l'étude les chercheurs ont trouvé, l'incidence de la lymphopénie était de 84%, les cellules T CD4+ ont diminué chez 100% des patients, les cellules T CD8+ ont diminué chez 87%, les cellules B ont diminué chez 76%, et les cellules NK ont diminué chez 55% (274). La lymphopénie peut être causée par la fixation du virus ou indirectement par des lésions immunitaires dues à des médiateurs inflammatoires. De plus, l'exsudation de lymphocytes circulants dans les tissus pulmonaires inflammatoires pourrait également entraîner une lymphopénie(275).

Parmi les patients du COVID-19, les cas graves présentaient un taux de lymphocytes totaux, de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes T CD8+ et de lymphocytes B inférieur à celui des cas légers, ce qui est similaire à l'altération observée dans le SRAS (276). Les niveaux de cellules T CD8+ étaient négativement corrélés aux indicateurs inflammatoires ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), CRP (Proteine C Reactive) et IL-6, tandis que le rapport CD4+/CD8+ était positivement corrélé. Les niveaux de lymphocytes totaux et de cellules T CD4+ étaient négativement associés à l'ESR, et les cellules NK étaient négativement corrélées à l'IL-6. Ces résultats indiquent un changement plus évident dans les cellules T CD8+ que dans les autres sous-ensembles de lymphocytes après une infection par le SRAS-CoV-2. Ainsi, les lymphocytes et leurs sous-ensembles, en particulier les cellules T CD8+, pourraient être un prédicteur potentiel de la gravité de la maladie et de l'efficacité clinique dans l'étude COVID-19 (277).

D'autres études antérieures ont indiqué que la diminution des lymphocytes T CD3+, des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK dans l'infection par le SARS-CoV-2 est liée à la gravité de la maladie. L'un des problèmes les plus importants de cette nouvelle infection à coronavirus est que certaines personnes ne présentent aucun symptôme, alors que d'autres souffrent d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (278,279).

Les données d'autres analyses ont montré que les lymphocytes totaux, les lymphocytes B et les lymphocytes T étaient significativement plus faibles dans les cas de maladie sévère, comme cela a été précédemment rapporté (24). En outre, les cellules T CD4+ et les cellules T CD8+ ont diminué chez les patients atteints de COVID-19 sévère, conformément aux études récentes (280,281).

Résumé

- La plupart des patients COVID-19 qui se rétablissent ont des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 détectables dans leur sang
- La plupart des patients COVID-19 développent des anticorps environ 1 à 3 semaines après l'apparition des symptômes. De nombreux patients commencent à se rétablir pendant cette période.
- Les patients qui ont développé une maladie plus sévère semblent avoir des taux plus élevés d'anticorps neutralisants, alors que les patients qui ont développé une COVID-19 bénigne ou asymptomatique ont des taux plus faibles d'anticorps neutralisants.
- Plusieurs études* montrent que les anticorps persistent pendant plusieurs mois chez les personnes dépistées positives ; par exemple, une étude portant sur plus de 30 000 personnes ayant développé une forme légère à modérée de COVID-19 a montré que les titres d'anticorps neutralisants persistaient pendant au moins 5 mois après l'infection par le SARS-CoV-2
- Il est possible que chez les personnes ayant un faible niveau d'anticorps neutralisants, la réponse immunitaire innée et la réponse des lymphocytes T éliminent le virus.
- Certaines études montrent que les personnes exposées au SARS-CoV-2 peuvent développer des réponses des lymphocytes T spécifiques au virus sans que des anticorps circulants soient détectables.
- Cela peut signifier que les personnes qui ont développé une forme bénigne ou asymptomatique de COVID-19 peuvent générer des réponses des lymphocytes T mémoires pour prévenir une infection récurrente en l'absence d'anticorps.
- On a constaté que certains lymphocytes T chez des personnes non exposées au SARS-CoV-2 réagissaient avec le SARS-CoV-2 (une réaction croisée peut-être due à une exposition antérieure à d'autres coronavirus)

Cela peut signifier que les personnes ayant des lymphocytes T réactifs développeront une forme moins sévère de la maladie si elles sont exposées au SARS-CoV-2 .

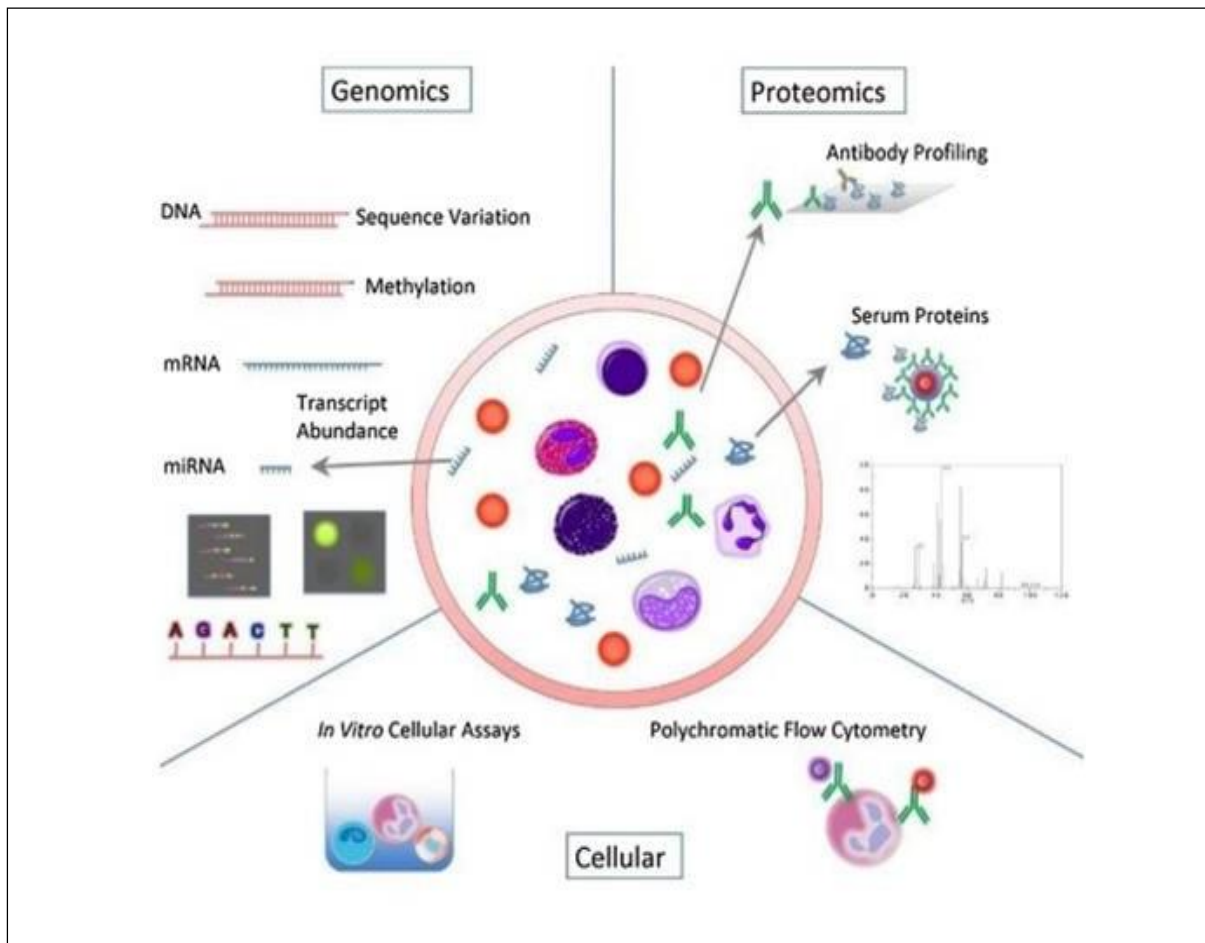


Figure20. Progression de l'infection au COVID-19 et interventions adjuvantes potentielles(282).

A decorative frame made of light gray, stylized, swirling lines that enclose the text. The frame has a central rectangular shape with rounded corners and intricate, overlapping curves extending outwards.

Chapitre 04 :

Partie Pratique

Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes

Notre travail vis à évaluer le profil immunitaire chez les patients atteints de syndrome respiratoire sévère aigu aperçu en Algérie dans la région de Constantine entre la période de juin 2021 et de Mars 2022.

I.1. Population étudiée

Notre population d'étude inclut les patients atteints de **COVID 19** qui ont été confirmés pour un diagnostic de syndrome respiratoire sévère aigu admis au service de réanimation CHU Dr BENBADIS après un test de PCR et selon les critères cliniques, biochimiques et radiologiques.

I.2. Les critères d'inclusion

Les critères des patients qui sont présent en compte dans ce travail inclus :

- Le sexe.
- l'âge.
- les antécédents des malades .
- la durée d'hospitalisation (nombre des jours).
- la survie des patients .
- les nombres des cellules immunitaires (Globules blancs (GB), lymphocyte (lym), neutrophile (neut), basophile (baso), éosinophile (eos), monocyte (mono).

I.3. les critères de non inclusion

- Les symptômes .
- Le profil biochimique .
- Les dossiers incomplets .
- la température de patient (T°) .
- La prise en charge thérapeutique des malades (les médicaments) .
- La saturation d'oxygène SPO2 (O2/pouls) .
- La fréquence cardiaque (FC) .
- La tension artérielle (TA) .

II. Recueil des données

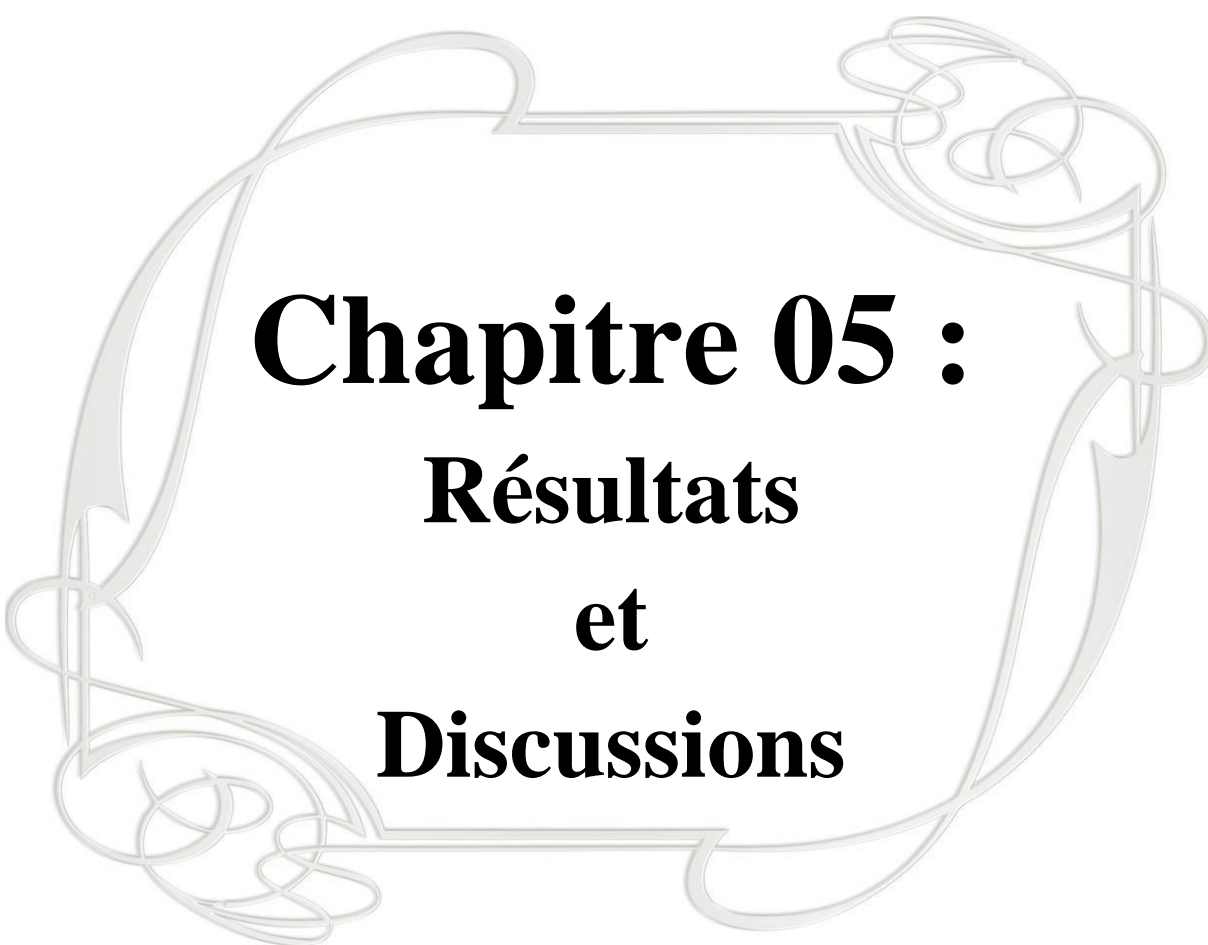
La collecte des données était réalisée à partir des dossiers des malades hospitalisés.

II.1. L'évaluation de nombre des cellules Immunitaire des patients atteints de covid 19 .

Le nombre des cellules immunitaires dans le sang des patients atteints de **covid 19** a été évalué par FNS (formule numérique sanguine) chaque 48h dans le service d'hémodiologie.

Statique.

Les données d'études ont été traitées à l'aide du programme SPSS (Statistique Package for Social Science).

A decorative, light gray frame with intricate, swirling patterns surrounds the central text. The frame is roughly rectangular with rounded corners and features elegant, calligraphic flourishes at each corner and along the sides.

Chapitre 05 :
Résultats
et
Discussions

I. Résultats

I.1. Etude du profil épidémiologique des patients atteints SDRA.

I.1.1. Etude de la distribution d'âge des patients atteints de SDRA.

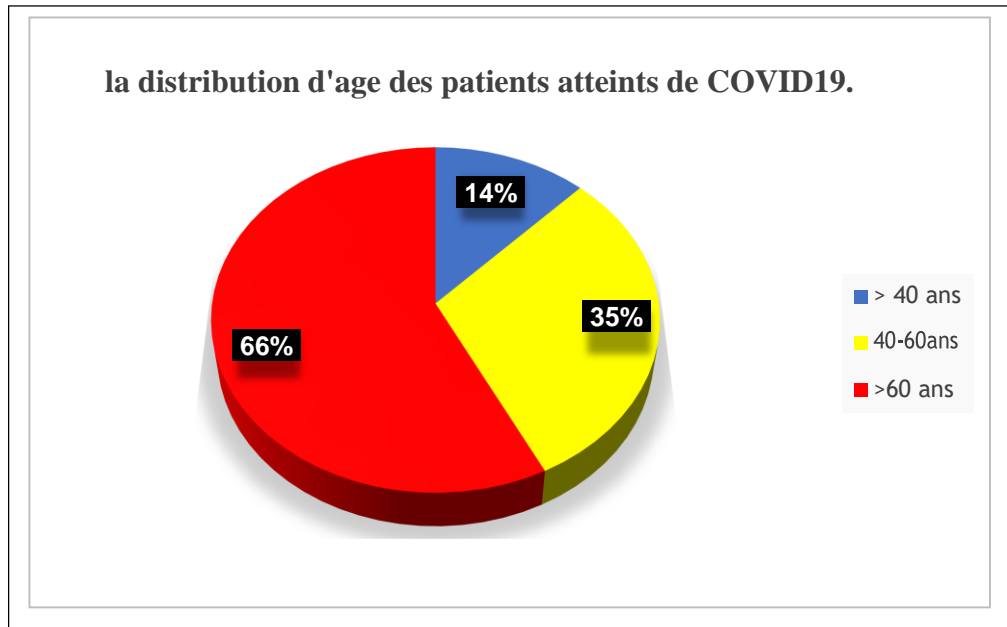


Figure21. La fréquence d'âge des patients atteints de SDRA.

La Fig. 1 montre que les patients plus de 60 ans sont plus fréquents dans notre population d'étude avec un pourcentage 57%, suivit par les patients entre 40 à 60 ans avec un pourcentage de 31% tandis que les patients d'âge moins de 40 ans sont moins fréquents avec un pourcentage de 12%.

I.1.2 Etude de la distribution de genre des patients atteints de SDRA

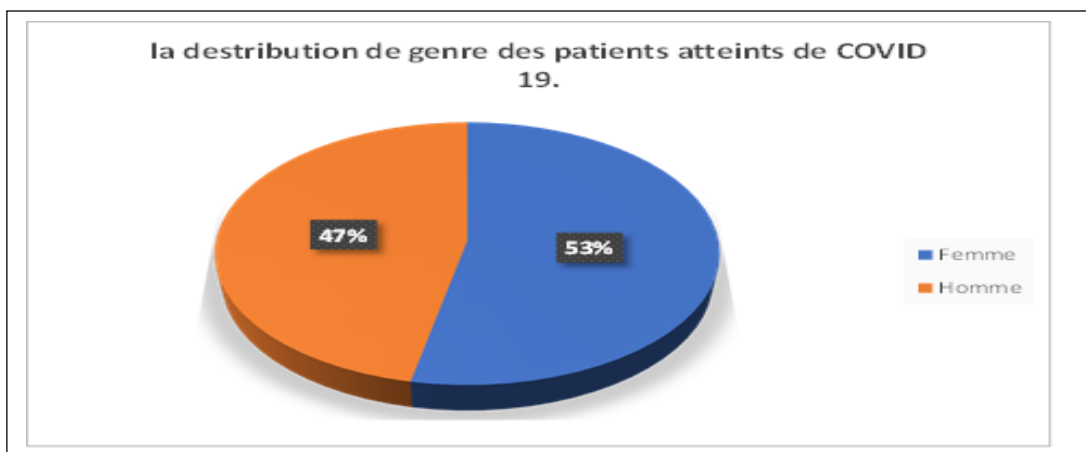


Figure 22. La fréquence de genre de patients atteints de SDRA.

La Fig. 2 montre que notre population d'étude représente une prédominance masculine légère avec un pourcentage de 57% en comparant avec les femmes qui présentent 53% des patients atteints de SIDRA.

I.1. 3 Etude de la durée d'hospitalisation des patients atteints de SDRA.

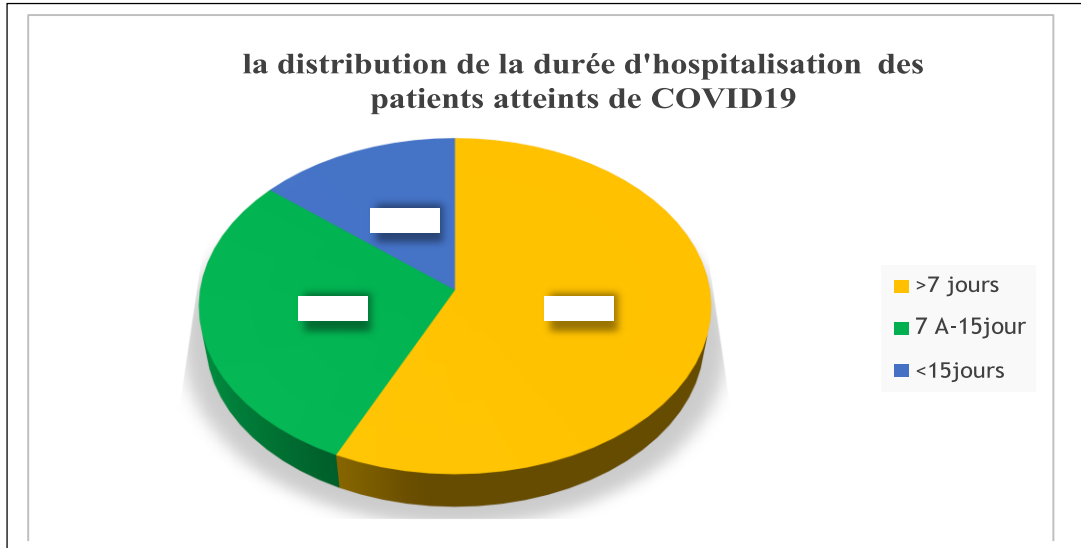


Figure 23. La fréquence de la durée d'hospitalisation des patients atteints de SDRA.

Dans notre population d'étude la durée moyenne du séjour hospitalier a été de 7 jours avec un minimum de 1 jour e maximum de 30 jours. Une fréquence importante a été remarqué chez les patients avec un séjour hospitalier plus de 15 jour avec un pourcentage de 57% tandis que les patient hospitalisé pendant moins de 7 jour ont été très rare dans notre population d'étude avec un pourcentage de 14%.

I.1.4. Etude de la survie des patients atteints de SDRA.

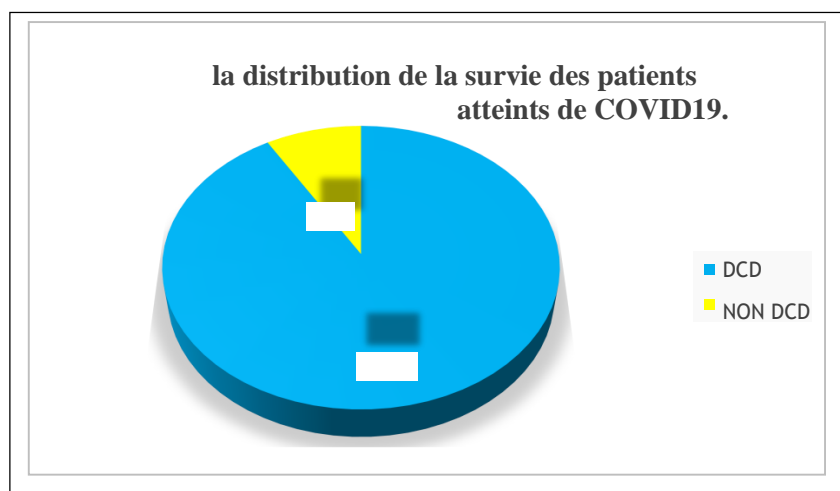


Figure 24.fréquence de la survie des patients atteins de SDRA.

Les résultats illustrés dans la Fig 3 montrent que la populations décidés atteint un pourcentage de 91% par contre un pourcentage 9% d'une population non décidés.

I.1.5. Etude des antécédents des patients atteints SDRA

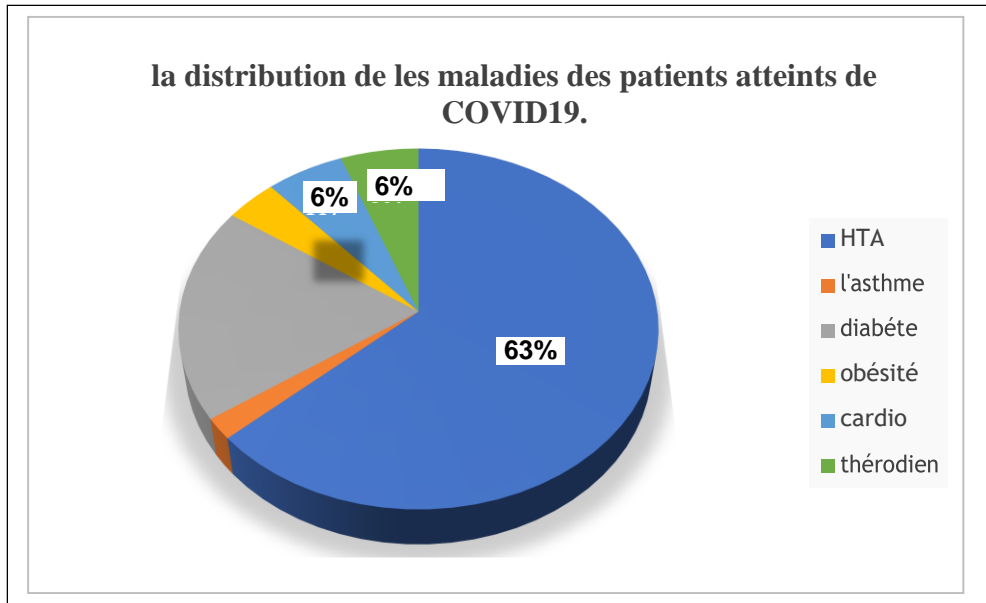


Figure 25. Fréquence des maladies des patients atteints de SDRA.

52 % de la population étudié ont représenté des comorbidités dont l'HTA (hypertension artérielle) est la maladie la plus fréquente avec un pourcentage de 63% suivi par le diabète avec un pourcentage de 19%. La cardiopathie, l'hyperthyroïdie, l'obésité ont été moins fréquente dans notre population avec un pourcentage de 6%, 6% et 4% respectivement tandis que l'asthme est une maladie très rare dans cette série d'étude avec un pourcentage de 2%.

I.2. Etude du Profil immunitaire des patients atteints de SDRA

I.2.1 Evaluation de profil des leucocytes chez des patients atteints de SDRA.

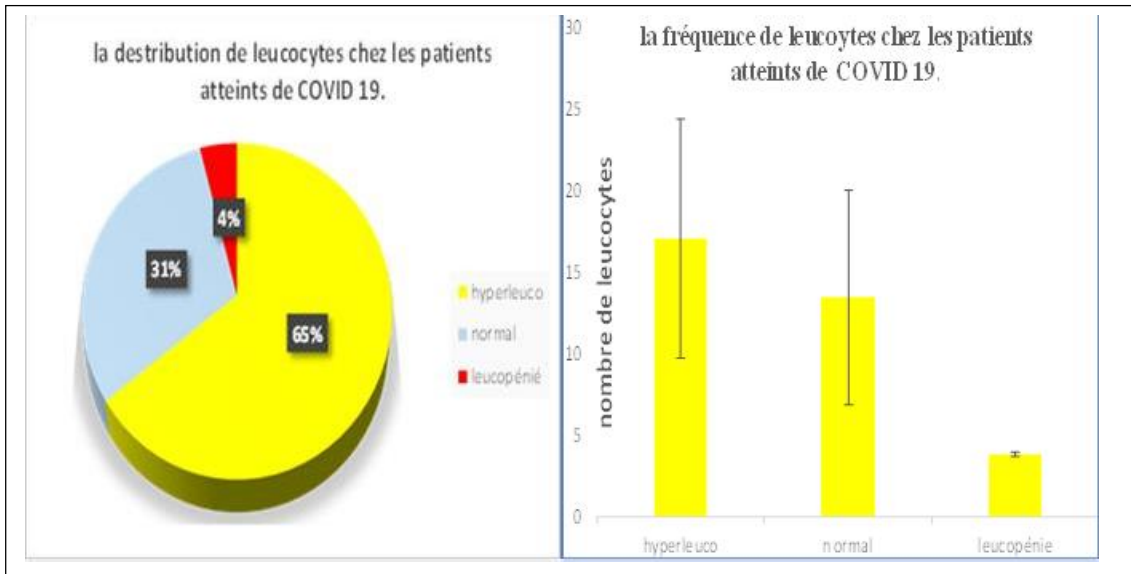


Figure 26. Evaluation de profil des leucocytes chez les patients atteints SDRA.

La moyenne des leucocytes dans notre population d'étude a été $11,904 \mu\text{L}$ avec un minimum de $3,76 \mu\text{L}$ et maximum de $45 \mu\text{L}$. Nous avons remarqué une hyperleucocytose chez 65% avec un moyenne de $(17,07 \mu\text{L} \pm 7,33 \mu\text{L})$ des patients tandis qu'une leucopénie a été enregistré chez 4% des patients avec un moyenne de $(3,83 \mu\text{L} \pm 0,12 \mu\text{L})$ et des valeurs normales entre $4-10^3/\text{UL}$ des leucocytes ont été remarqué chez 31% des patients $(10,44 \text{ c/ml} \pm 6,60 \mu\text{L})$.

I.2.2. Evaluation de profil des cellules de l'immunité innée chez les patients atteints de SDRA.

I.2.2.1. Evaluation de profil des polynucléaire PNN chez les patients atteints de SDRA.

I.2.2.1. Evaluation de profil des neutrophiles chez les patients atteints de SDRA.

La moyenne des neutrophiles dans notre population d'étude a été 10,82c/ml avec un minimum de 5,51 μ /L et maximum de 14,93 μ /L. Nous avons remarqué une neutrophilie chez 71% avec un moyenne de (13,15+- 4,09.d μ /L)es patients tandis que une neutropénie a été enregistré chez 2% des patients avec un moyenne de (1,24+- 1,24 μ /L). Et des valeurs normales entre (1,8- 7,5 μ /L) des neutrophiles ont été remarqué chez 27% des patients avec un moyenne de (5,32+- 1,57 μ /L).

I.2.2.2. Evaluation de profil des basophiles chez les patients atteints de SDRA

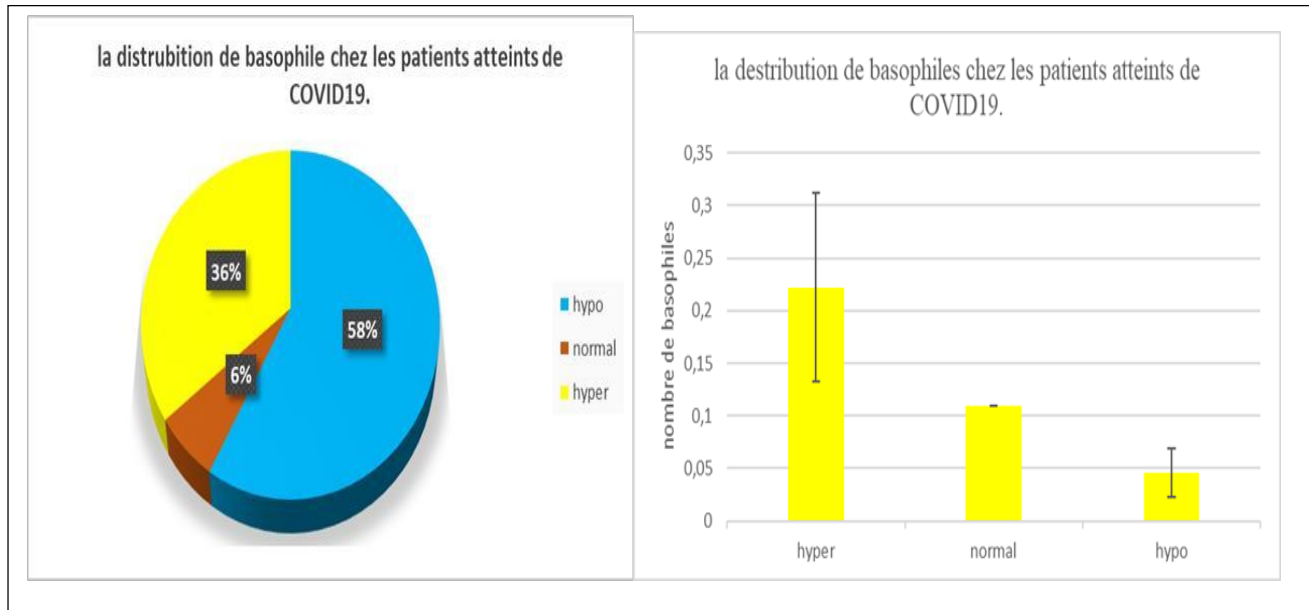
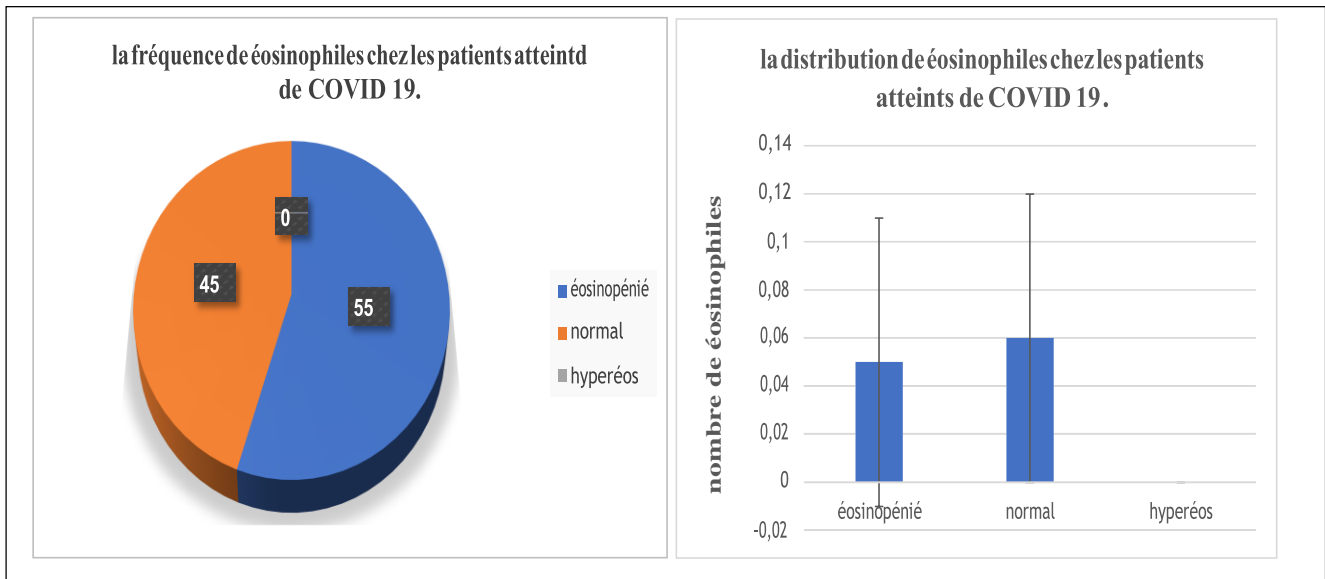


Figure 28. Evaluation de profil de basophiles chez les patients atteints de SDRA.

La moyenne des basophiles dans notre population d'étude a été 0,11 μ /L avec un minimum de 0 μ /L et maximum de 0,37 μ /L . Nous avons remarqué une basophilie chez 36% avec une moyenne de (0,22+- 0,089 μ /L) des patients tandis qu'une basocytopenie a été enregistré chez 58% des patients avec une moyenne de (0,04+- 0,02 μ /L). Et des valeurs normales entre (0- 0,13 μ /L) des basophiles ont été remarqué chez 6% des patients (0,11+- 0 μ /L).

I.2.2.3. Evaluation de profil d'éosinophiles chez les patients atteints de SDRA



Figures 29. Evaluation de profil des éosinophiles chez les patients atteints de SDRA

La moyenne des éosinophiles dans notre population d'étude a été $0,05 \mu/L$ avec un minimum de $0c/ml$ et maximum de $0,29 \mu/L$. Nous avons remarqué une éosinophilie chez 0% des patients tandis qu'une eosinopénié a été enregistré chez 55% des patients avec un moyenne de $(0,0+ 0,06 \mu/L)$. Et des valeurs normales entre $(0,04- 0,3^3/UL)$ des éosinophiles ont été remarqué chez 45% des patients avec un moyenne de $(0,06 +- 0,06 \mu/L)$

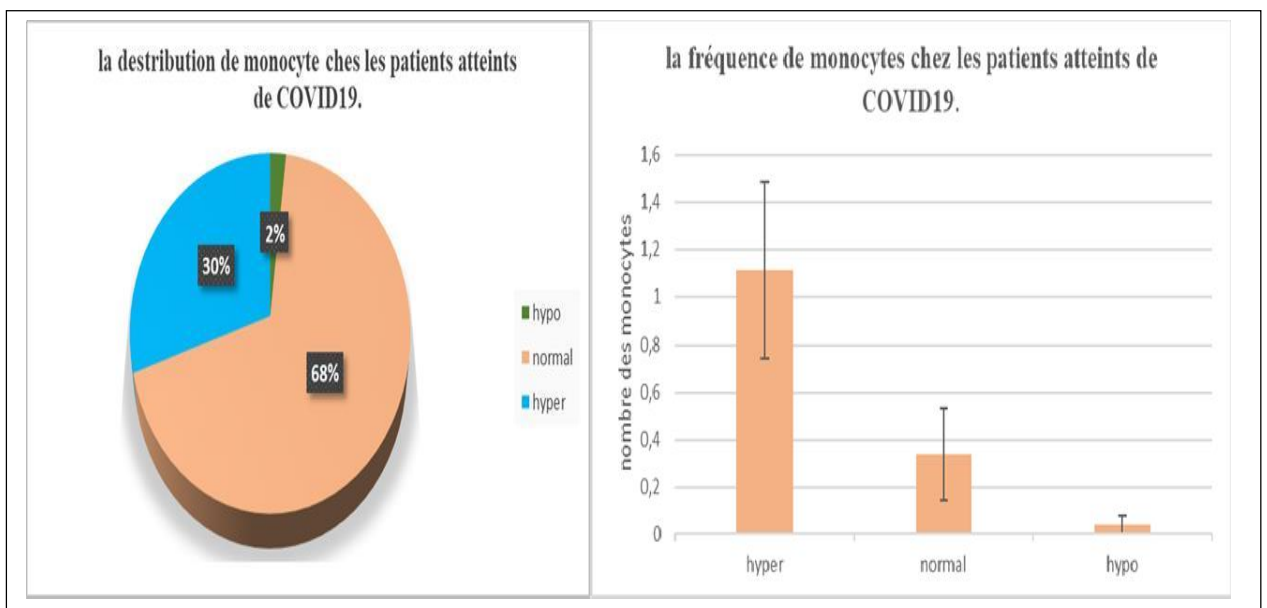


Figure 30. Evaluation du profil de monocytes chez les patients atteints de SDRA.

La moyenne des monocytes dans notre population d'étude a été $0,54 \mu/L$ avec un minimum de $0,04 \mu/L$ et maximum de $2,11 \mu/L$. Nous avons remarqué une monocytose chez

30% avec un moyenne de $(1,11 \pm 0,37 \mu/L)$ des patients tandis que une monocytopenie a été enregistré chez 2% des patients avec un moyenne de $(0,04 \pm 0,04 \mu/L)$. Et des valeurs normales entre $(0,08 - 0,7^3/UL)$ des monocytes ont été remarqué chez 68% des patients $(0,33 \pm 0,19 \mu/L)$.

I.2.3. Evaluation de profil des cellules de l’immunité spécifique chez les patients atteints de SDRA.

I.2.3.1. Evaluation de profil des lymphocytes chez les patients atteints de SDRA

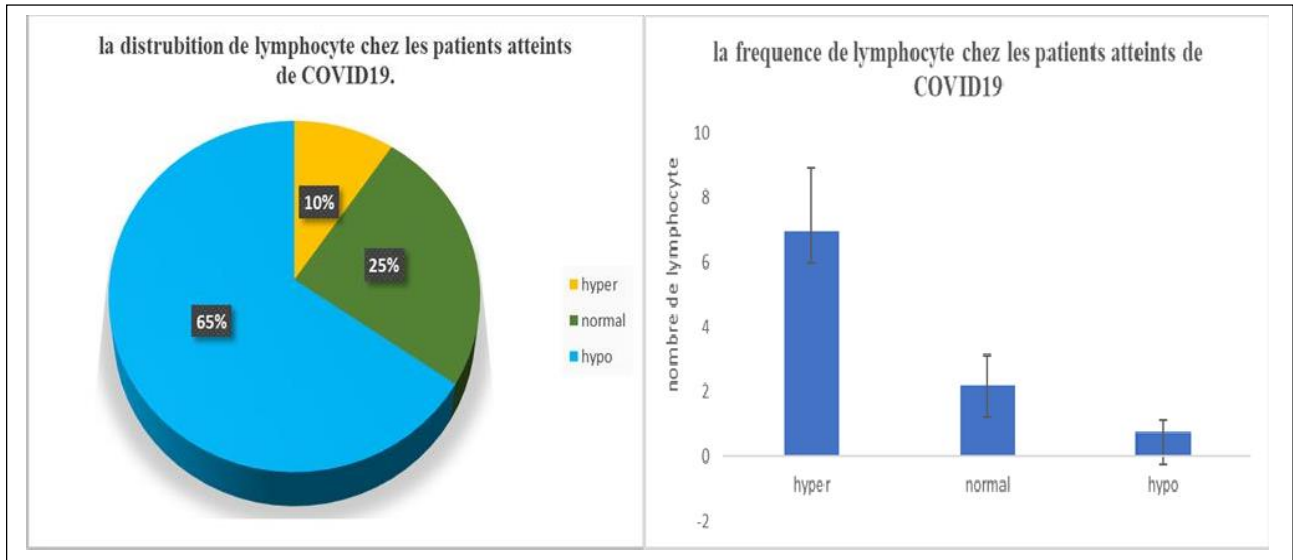


Figure 31. Évaluation de profil de lymphocytes chez les patients atteints de SDRA.

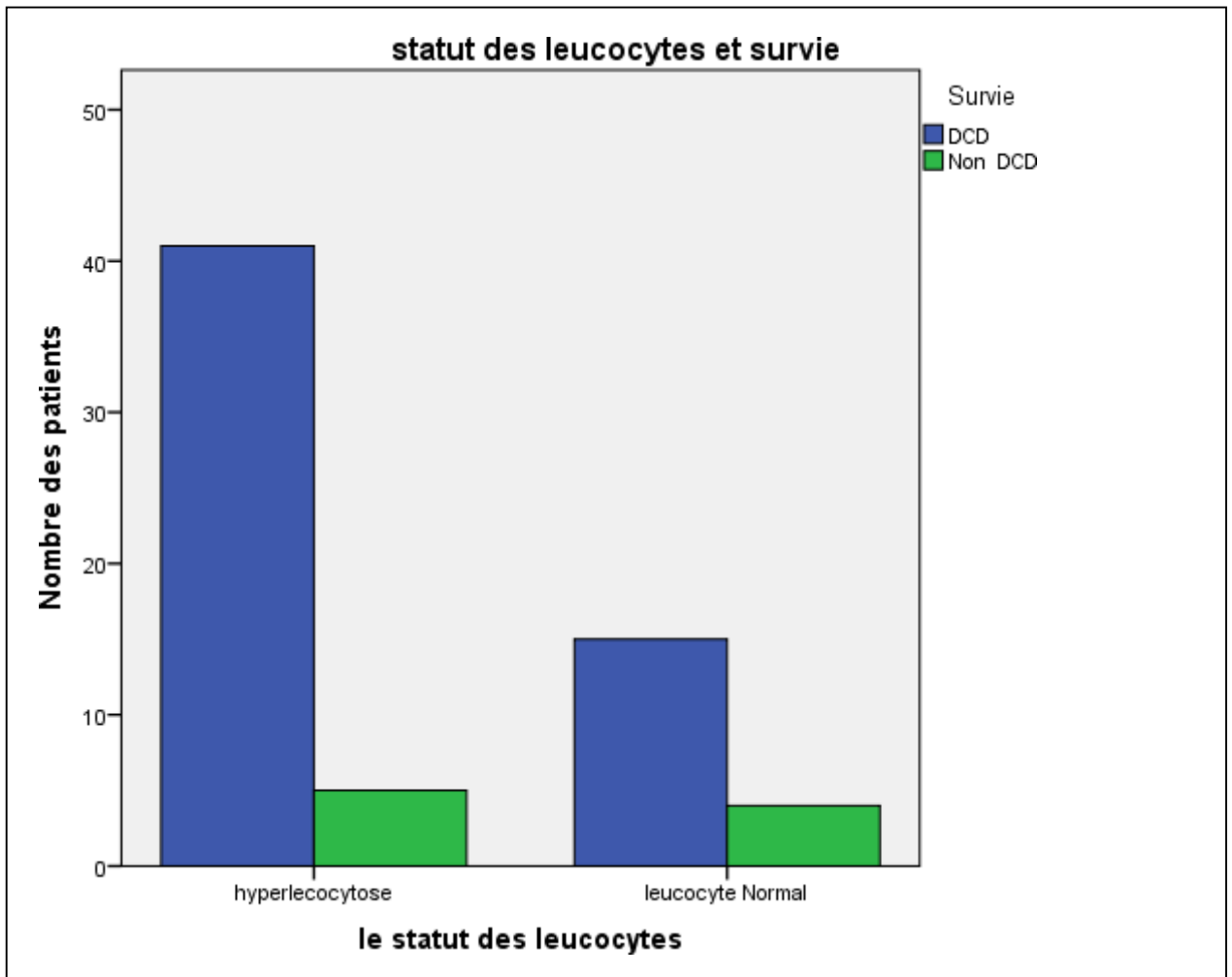
La moyenne des lymphocytes dans notre population d’étude a été $1,52 \mu/L$ avec un minimum de $0,18 \mu/L$ et maximum de $9,07 \mu/L$. Nous avons remarqué une hyperlymphocytose chez 10 % avec un moyenne de $(6,95 \pm 1,95 \mu/L)$.des patients tandis que une lymphopénie a été enregistré chez 65% des patients avec un moyenne de $(0,95 \pm 0,36 \mu/L)$. Et des valeurs normales entre $1,5 - 4^3/UL$ des lymphocytes ont été remarqué chez 25% des patients $(2,22 \pm 0,90 \mu/L)$.

I.3. Etude de la relation entre le profil immunitaire et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

I.3. Etude de la relation entre le profil immunitaire et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

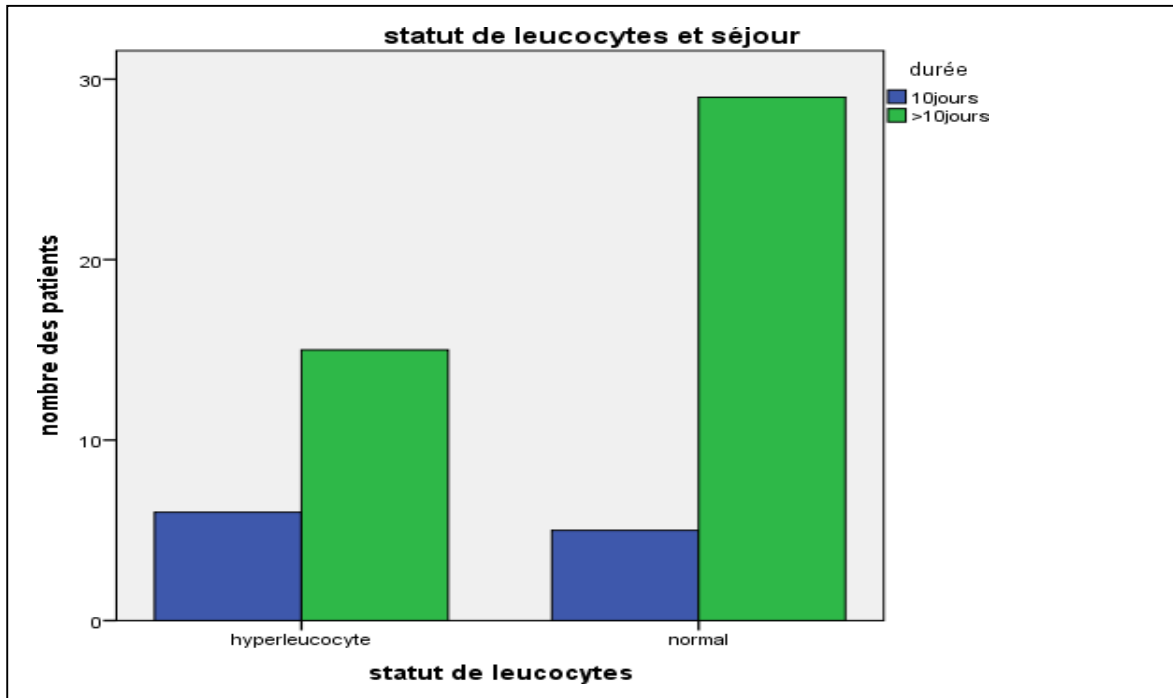
I.3.1 Etude de la relation entre le profil des leucocytes et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

I.3.1.1. Etude de la relation entre l' hyperleucocytose et la survie des patients atteints de SIDRA



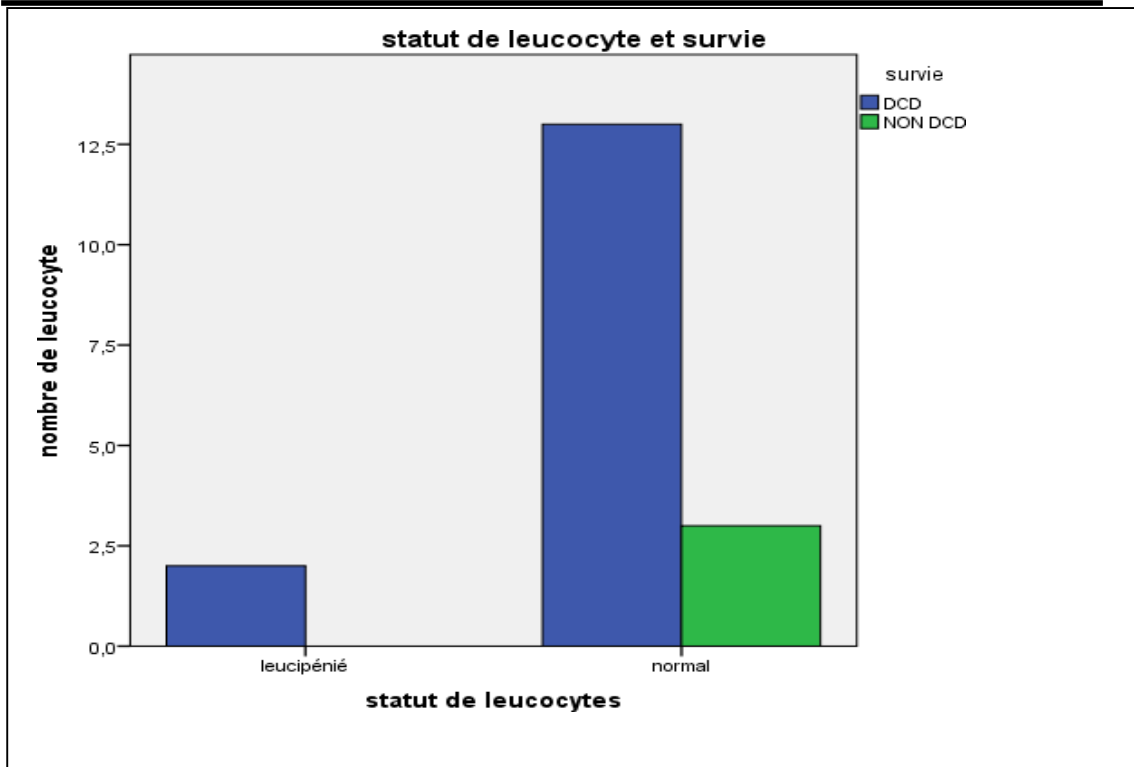
Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie chez les patients ont une hyperleucocytose et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,4$ dont le risque de mortalité des patients avec une hyperleucocytose a été $QR = 1$.

I.3.1.2. Etude de la relation entre l'hyperleucocytose et la durés d'hospitalisation des patients atteints de SIDRA



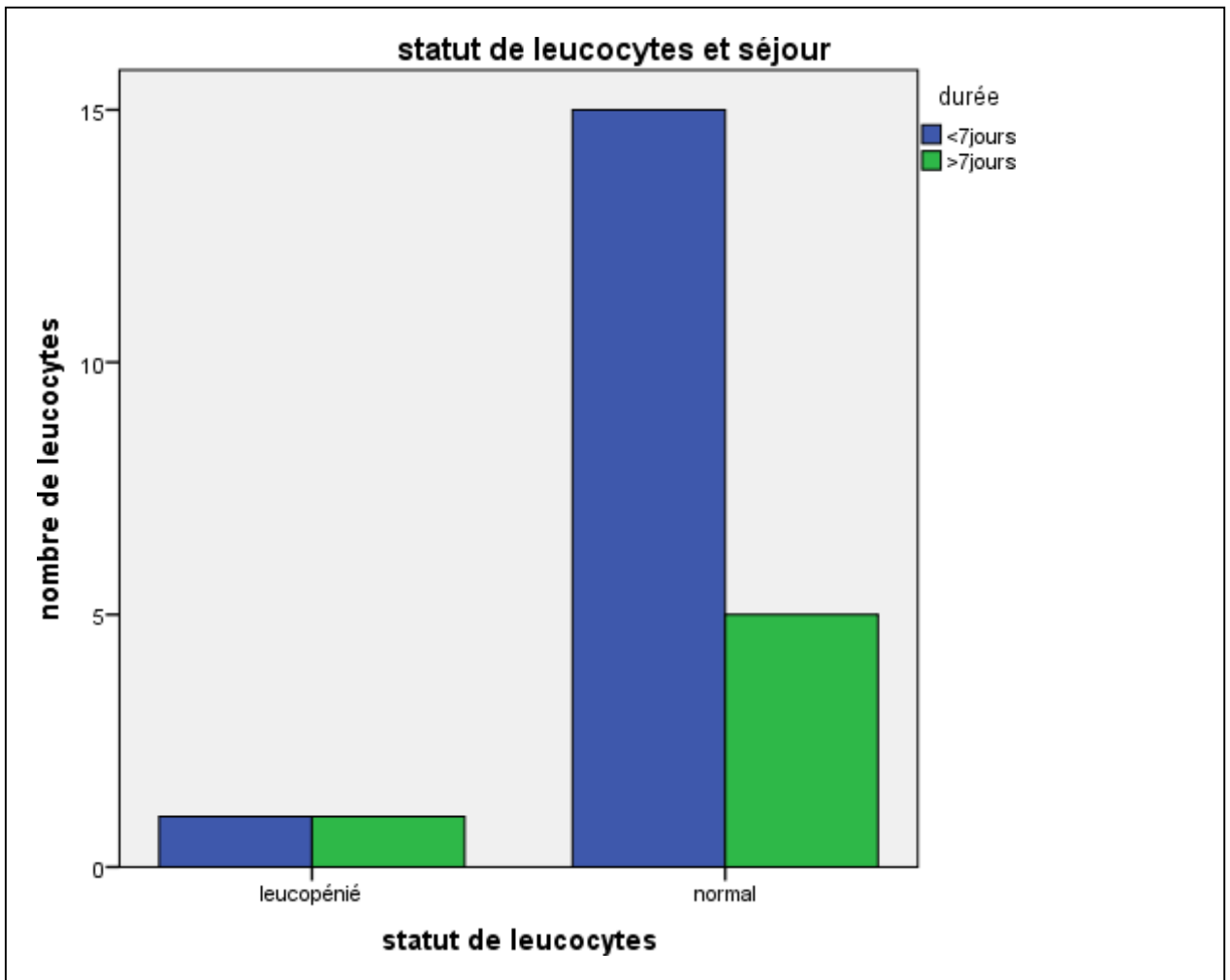
Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre le séjour d'hospitalisation chez les patients ont une hyperleucocytose et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,3$ dont le risque de mortalité des patients avec une hyperleucocytose a été $QR = 1$.

I.3.1.3. Etude de la relation entre la leucopénie et la survie des patients atteints de SIDRA



Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre la survie chez les patients ont une leucopénie et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,6$ dont le risque de mortalité des patients avec une leucopénie a été $QR = 1$.

I.3.1.4. Etude de la relation entre la leucopénie et la durés d’hospitalisation des patients atteints de SIDRA

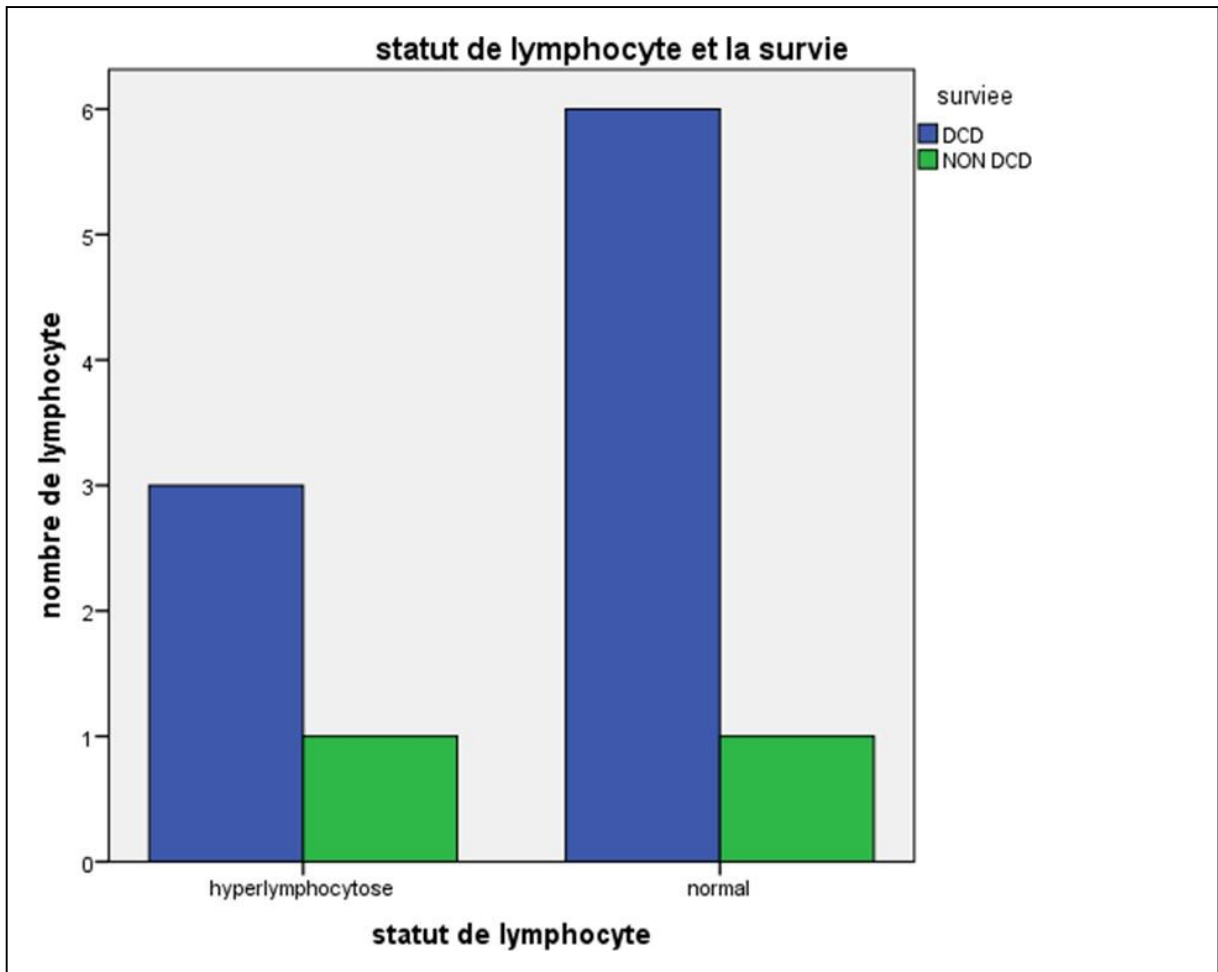


Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre le séjour d’hospitalisation chez les patients ont une leucopénie et celles qui ont des valeurs normales, le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,4$ dont le risque de mortalité des patients avec une leucopénie a été $QR = (0,6)$.

I.3.2. Etude de la relation entre le profil de l'immunité spécifique et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

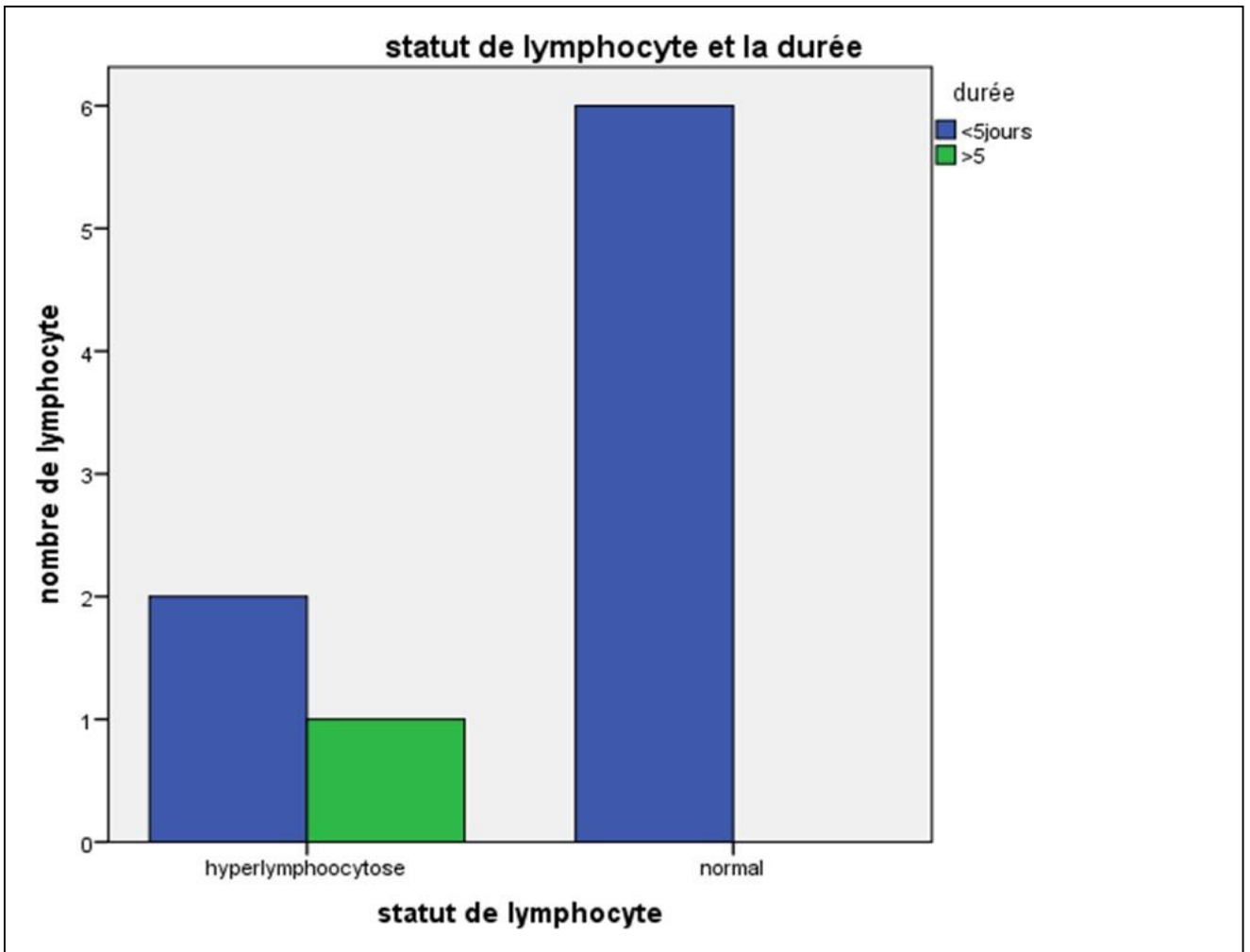
I321. Etude de la relation entre le profil des lymphocytes et le statut clinique des patients atteints de SIDRA.

I321.1. Etude de la relation entre l'hyperlymphocytose et la durée de survie statut clinique des patients atteints de SIDRA.



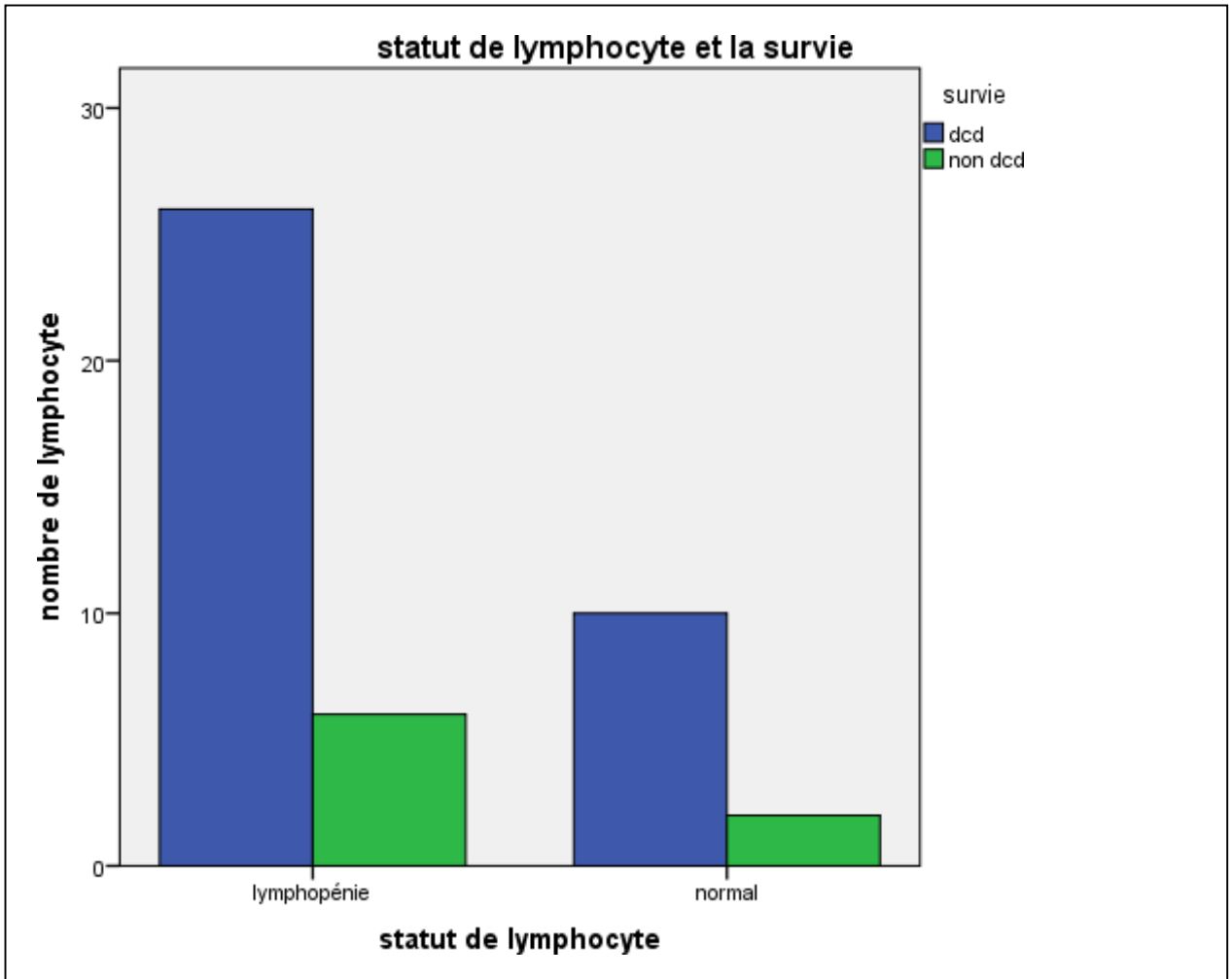
Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie des patients présente une hyperlymphocytose et des lymphocyte normales . le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p=0,3$ dont le risque de mortalité des patients avec une hyperlymphocytose a été $QR= 1$.

I3212 Etude de la relation entre l' hyperlymphocytose et la durée d'hospitalisation des patients atteints de SIDRA.



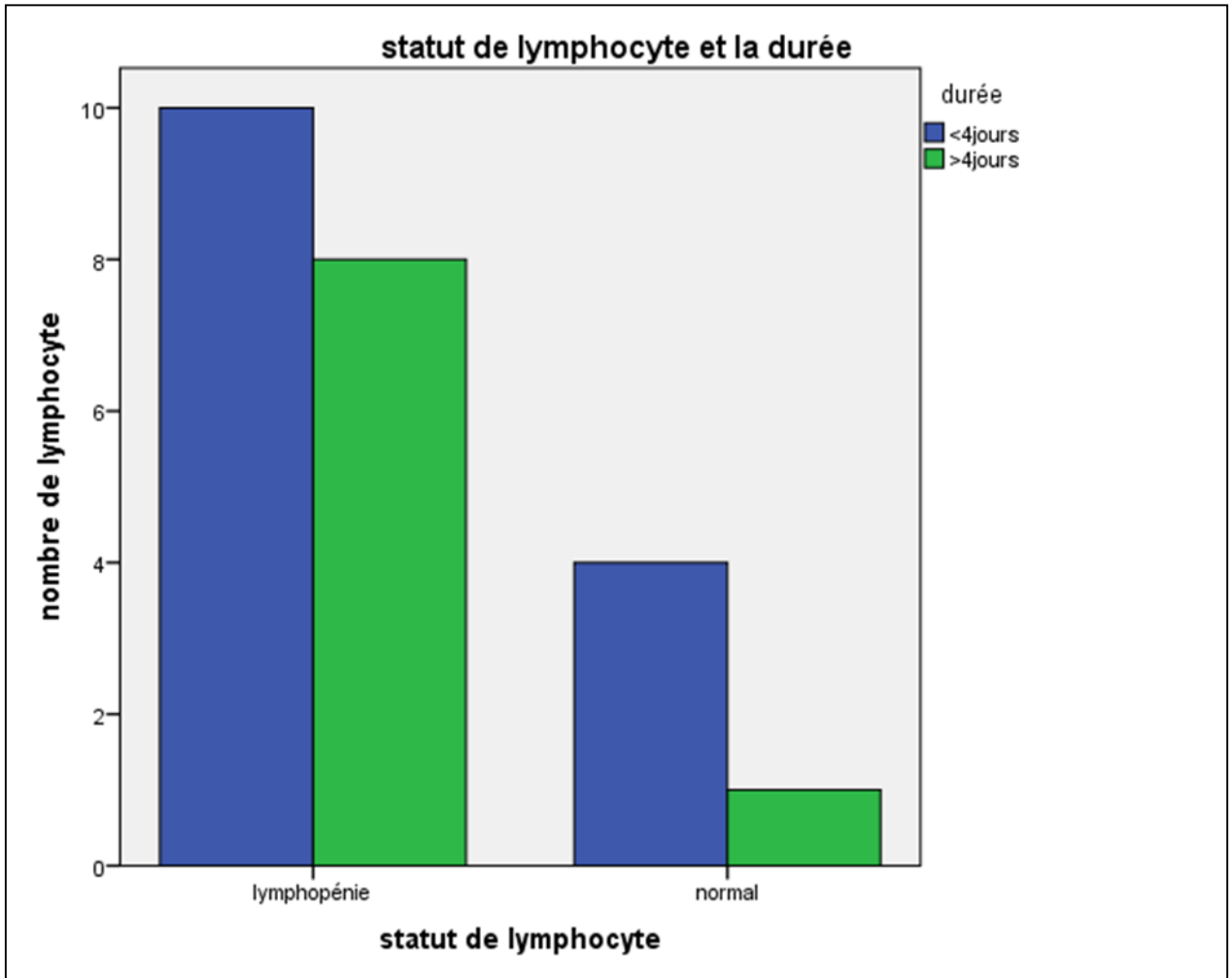
Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre la durée des patients présente une hyperlymphocytose et des lymphocytes normaux. Le test khi deux a montré une signification entre les deux populations $p = 2$ dont le risque de mortalité des patients avec une hyperlymphocytose a été $QR = 1$.

I3213 Etude de la relation entre la lymphopénie et la survie d’hospitalisation des patients atteints de SIDRA.



Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie des patients présentant une lymphopénie et des lymphocytes normales. Le test chi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,25$ dont le risque de mortalité des patients avec une lymphopénie a été $QR = 0,5$.

I3214 Etude de la relation entre la lymphopénie et la durée d'hospitalisation des patients atteints de SIDRA.



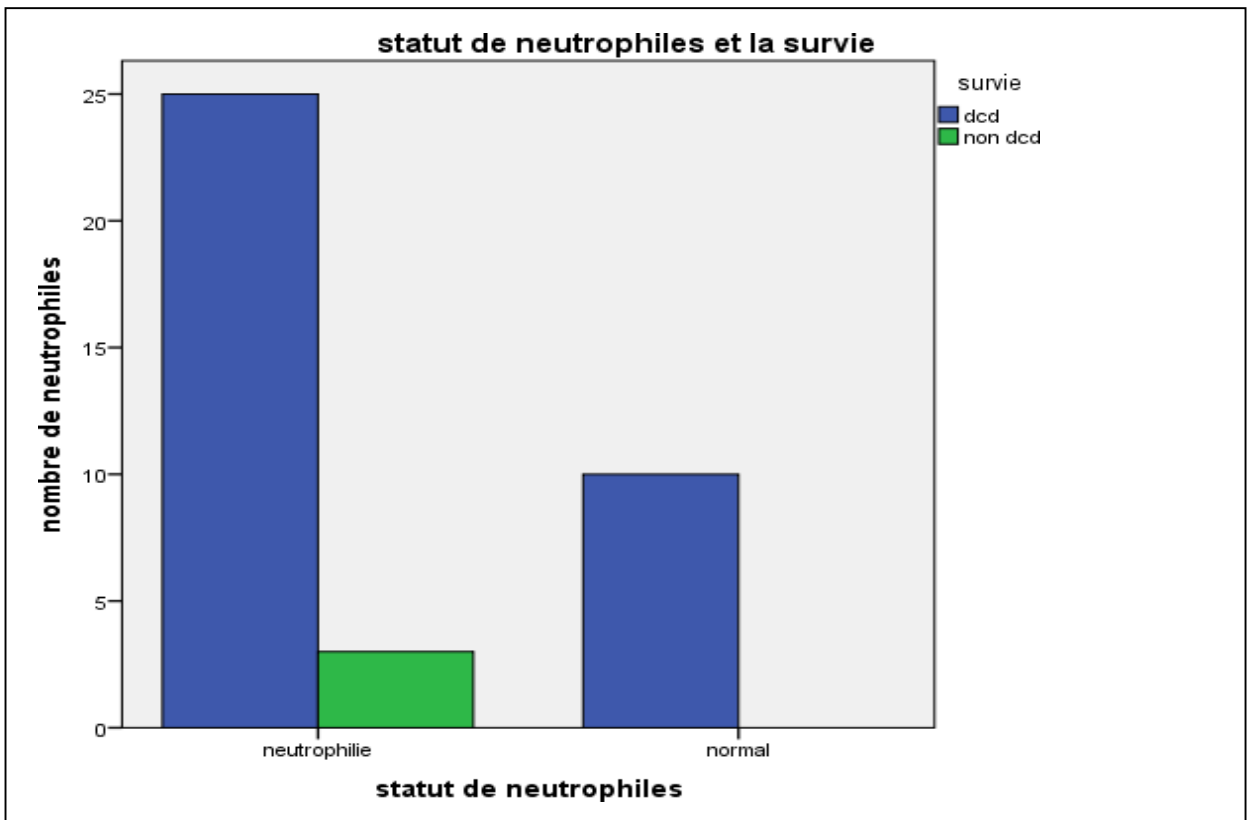
Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la durée des patients présentant une lymphopénie et des lymphocytes normales. Le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,2$ dont le risque de mortalité des patients avec une lymphopénie a été $QR=1$.

I3.3. Etude de la relation entre le profil de l'immunité innée et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

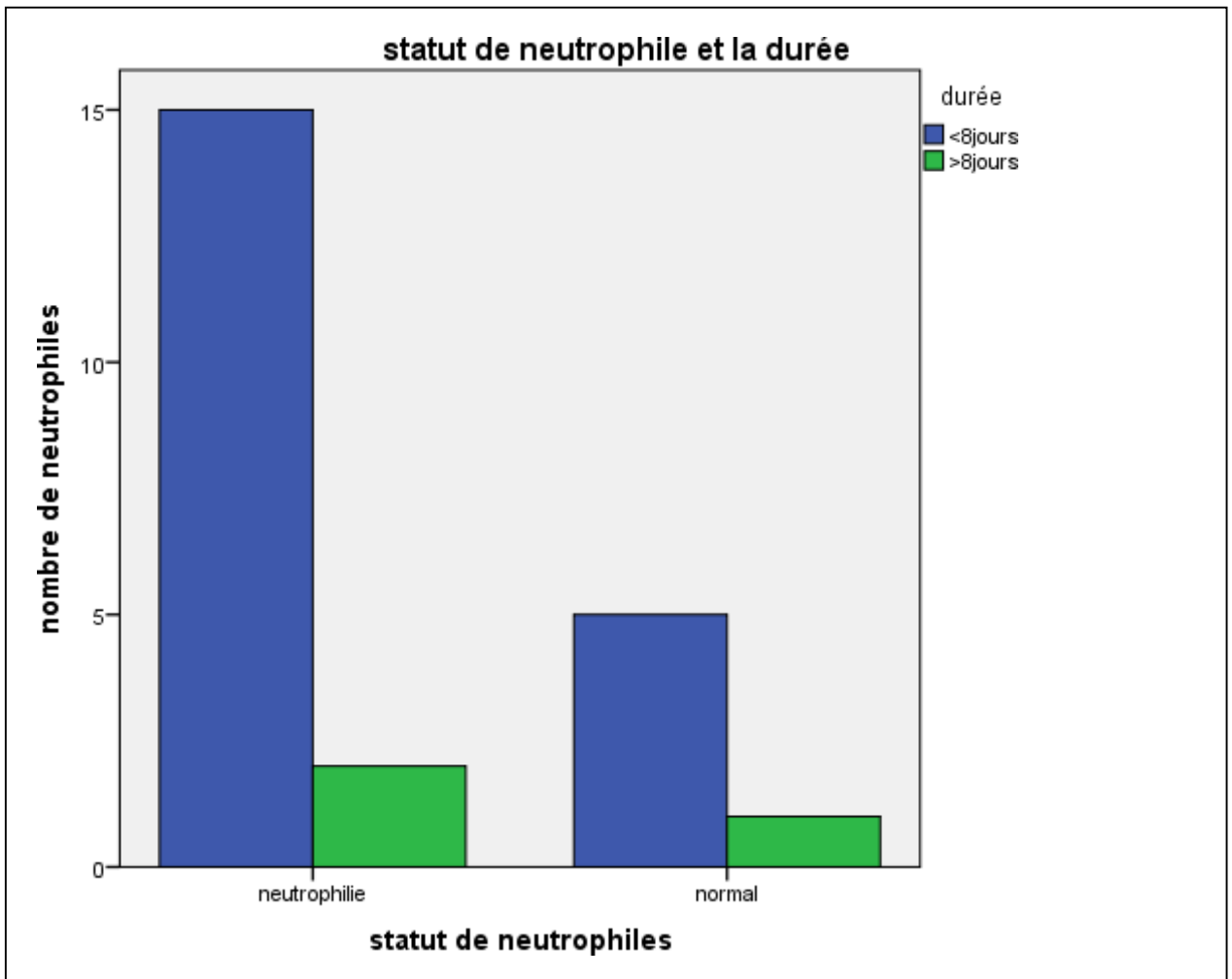
I331. Etude de la relation entre le profil des PNNs et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

I331.1. Etude de la relation entre le profil des neutrophiles et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

I331.1.1. Etude de la relation entre le neutrophile et la survie des patients atteints de SIDRA

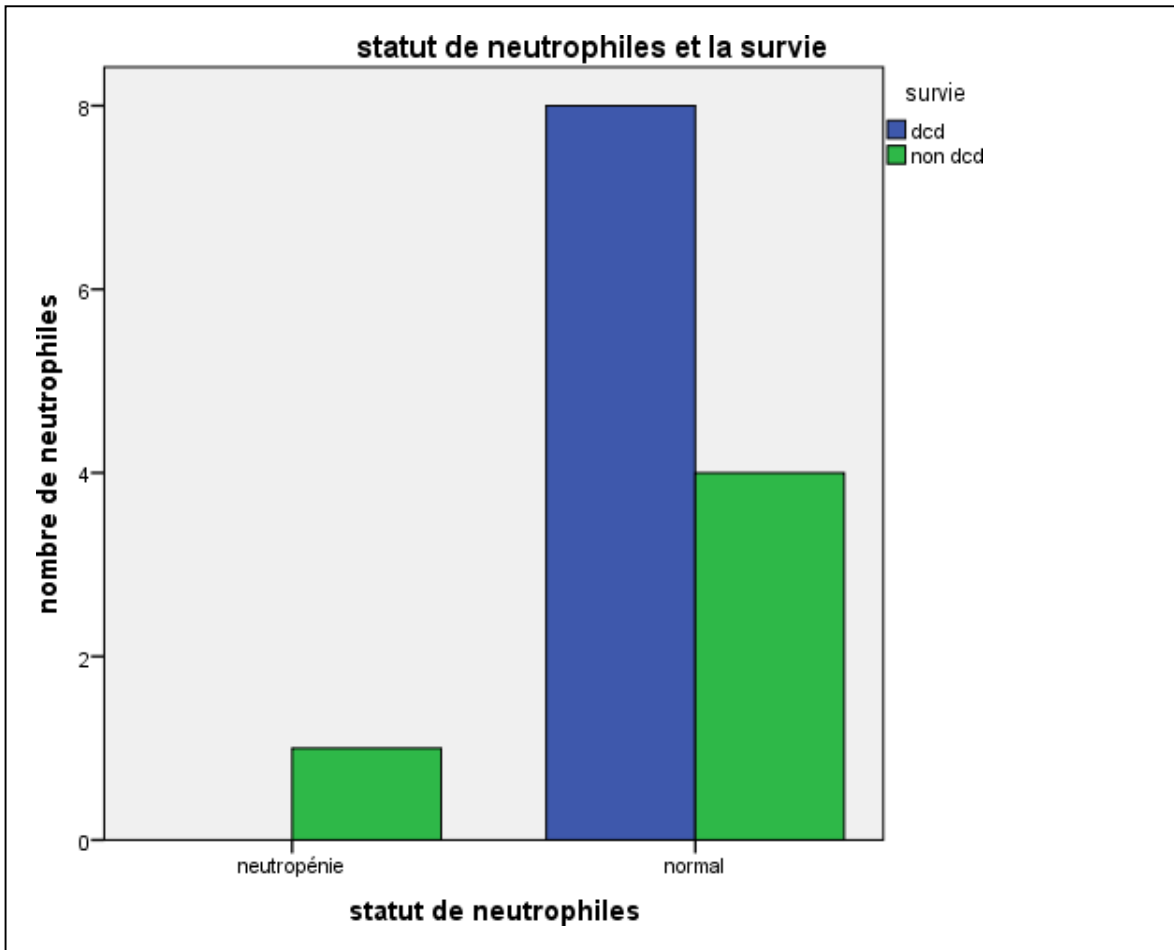


Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre la survie des patients présentent un neutrophile et les patients avec des neutrophiles normaux. Le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 1$ dont le risque de mortalité des patients avec une neutrophile a été $QR = 2$. Nous avons montré un manque des patients DCD avec un taux de neutrophiles normales chez les patients atteints de **SIDRA**.

I33112 Etude de la relation entre le neutrophile et la durée d'hospitalisation des patients atteints de SIDRA

Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la durée d'hospitalisation chez les patients présente une neutrophilie et les patients avec des neutrophiles normales. Le test khi deux a montré une signification entre les deux populations $p = 0,94$ dont le risque de mortalité des patients avec neutrophilie a été $QR = 1$.

I33113 Etude de la relation entre le neutropénie et la survie des patients atteints de SIDRA



Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie des patients présentant une neutropénie et les patients avec des neutrophiles normales. Le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 1$ dont le risque de mortalité des patients avec une neutropénie a été $QR = 3$. Notamment, Nous avons montré un manque des patients DCD avec une neutropénie.

I.3.1.14 Etude de la relation entre le neutropénie et la durée d’hospitalisation des patients atteints de SIDRA

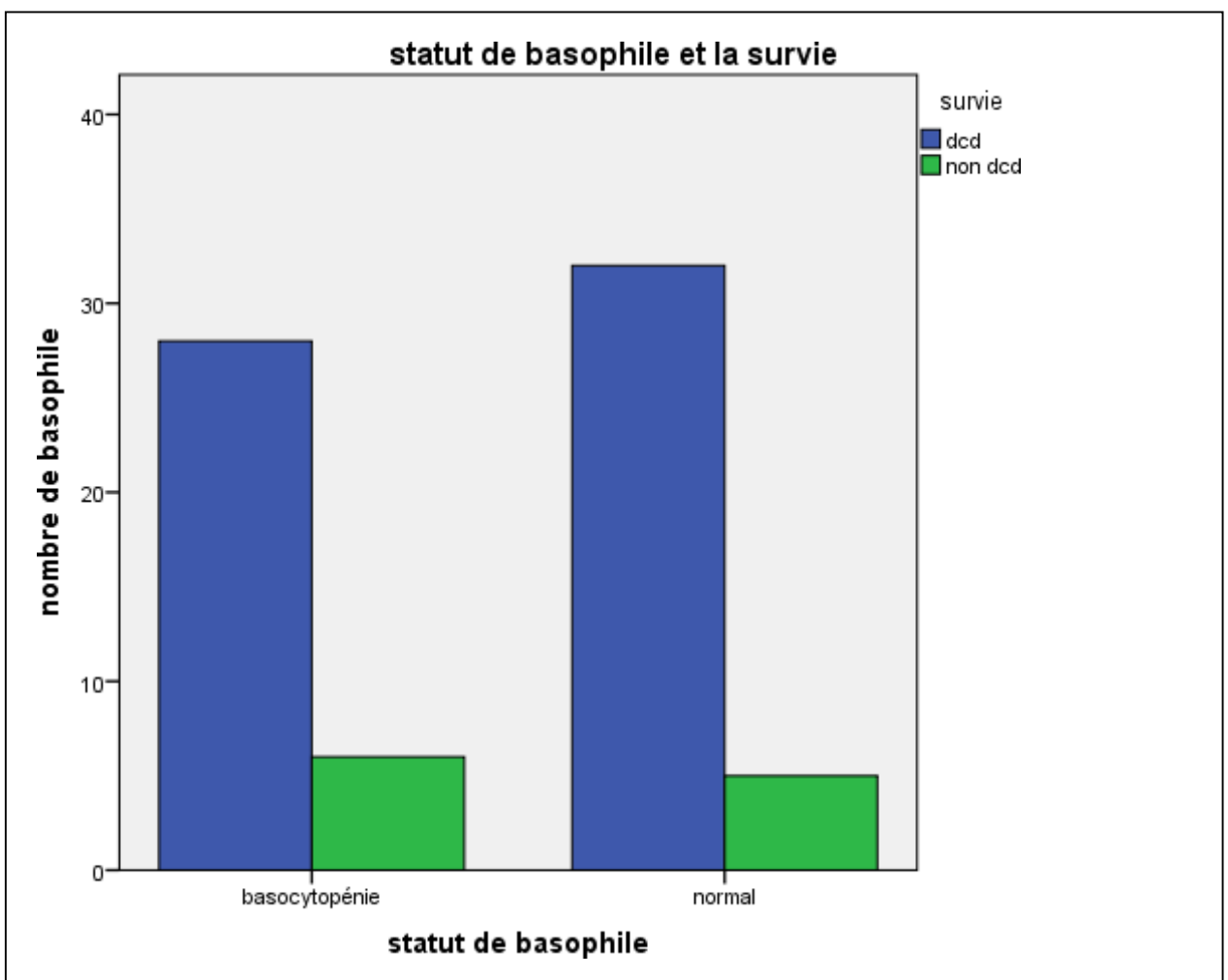
Nous avons noté un manqué neutropénie chez les patients atteints de SIDRA.

I.3.4.1.2. Etude de la relation entre le profil des basophiles et le statut clinique des patients atteints de SDRA

I.3.2.1.2.1. Etude de la relation entre le basophilie et la survie des patients atteints de SDRA

I.3.2.1.2.3. Etude de la relation entre le basocytopénie et la survie des patients atteints de SDRA

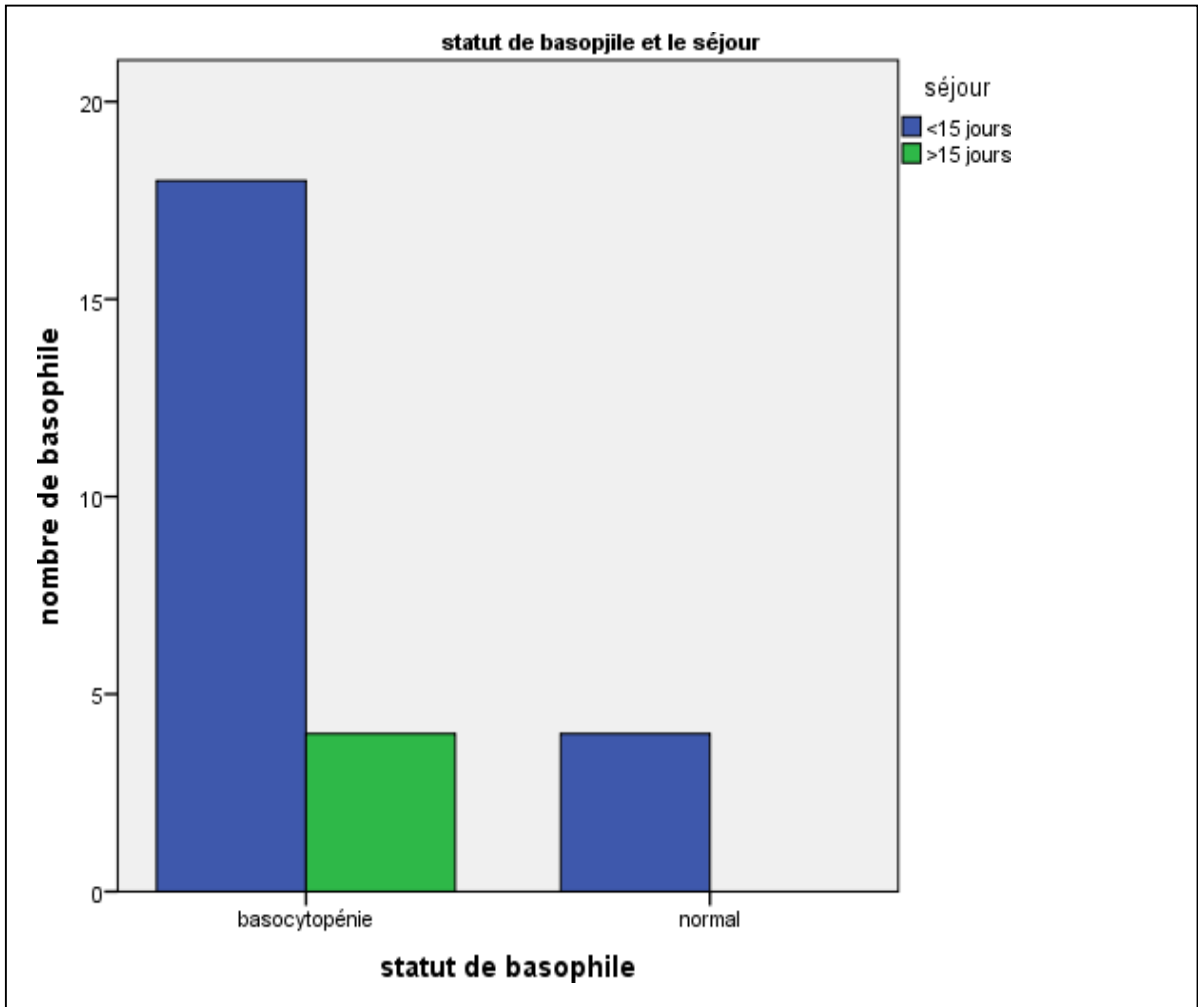
Nous avons noté un manqué de basophilie chez les patients atteints de SIDRA.



Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre la survie chez les patients avec une basocytopénie et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,5$ dont le risque de mortalité des patients avec une basocytopénie a été $QR=3$.

I-1-2-1-2-4 Etude de la relation entre éosinopénié et le séjour d’hospitalisation des patients atteints de SIDRA.

Nous avons noté un manqué de basophilie chez les patients atteints de SIDRA.

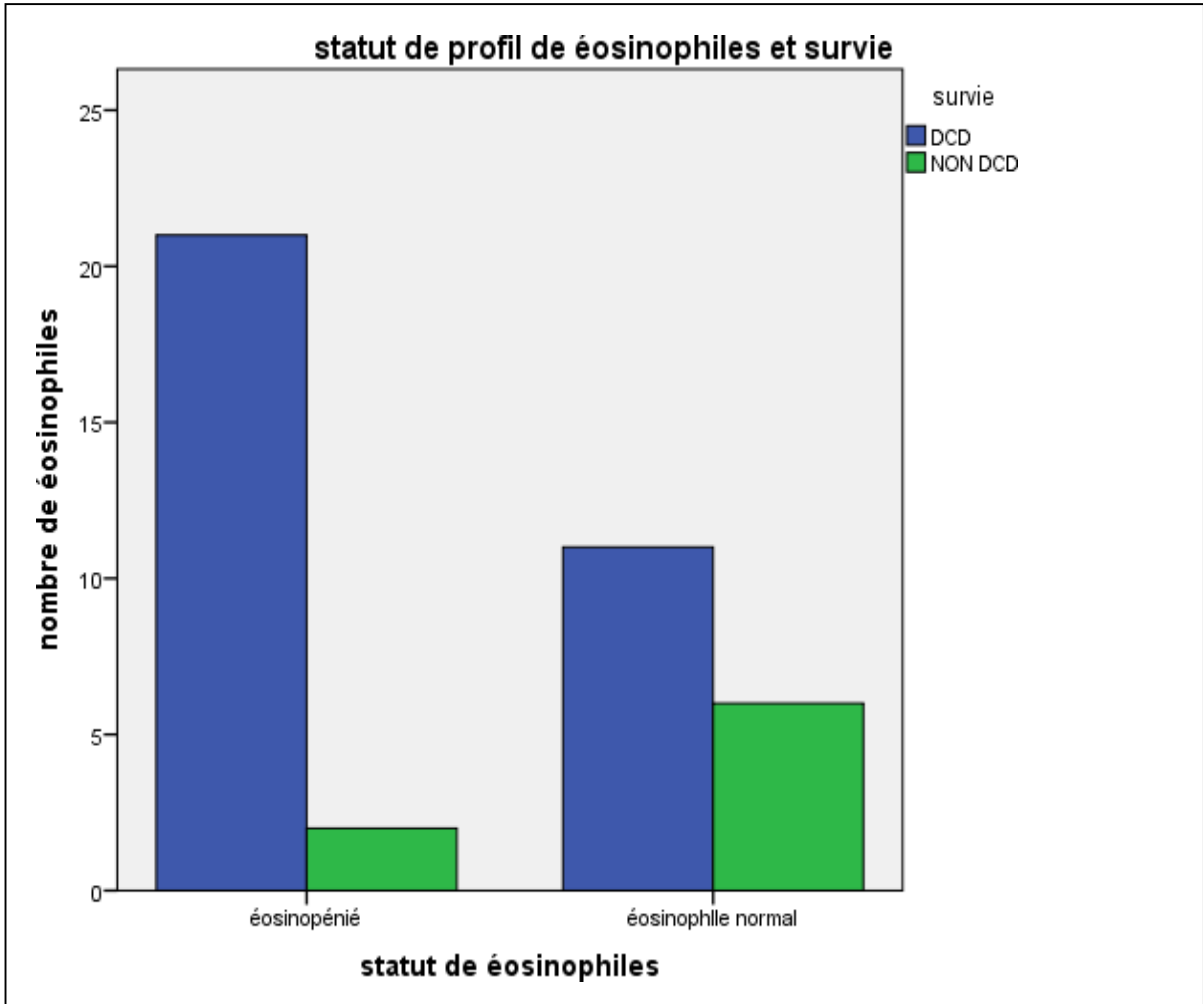


Malgré la déférence qui a été remarqué dans la figure entre la durée des patients présente une basocytopenie et des basophiles normales. Le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p =$ dont le manque de risque de mortalité des patients avec une basophilie a été $QR =$.

I.3.2.1.4. Etude de la relation entre le profil des éosinophiles et le statut clinique des patients atteints de SIDRA.

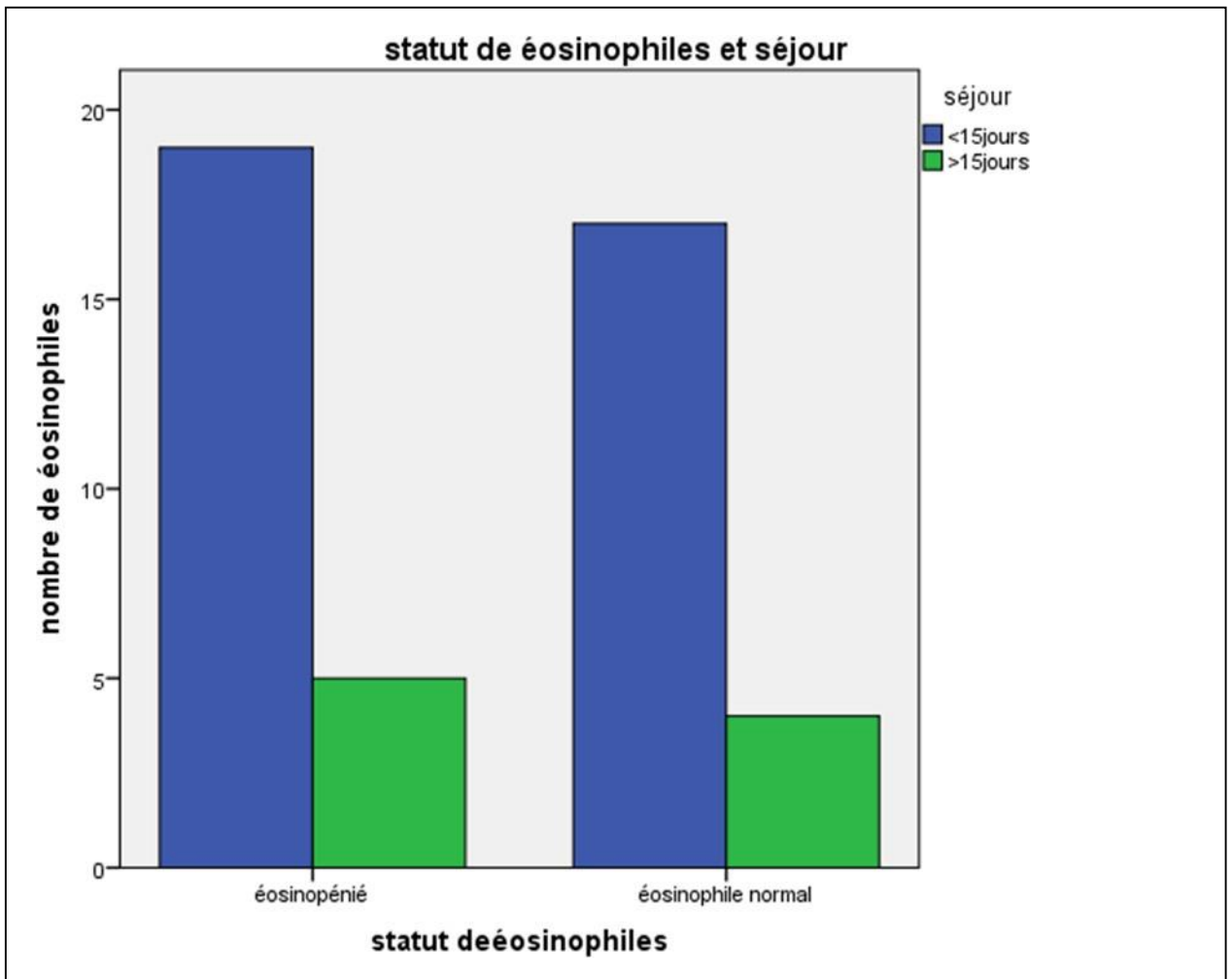
Nous avons noté un manque d'éosinophilie chez les patients atteints de SIDRA.

I.3.2.1.4.1. Etude de la relation entre éosinopénié et la survie des patients atteints de SIDRA



Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie chez les patients avec une éosinopénié et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,5$ dont le risque de mortalité des patients avec une éosinopénié a été $QR = 5$.

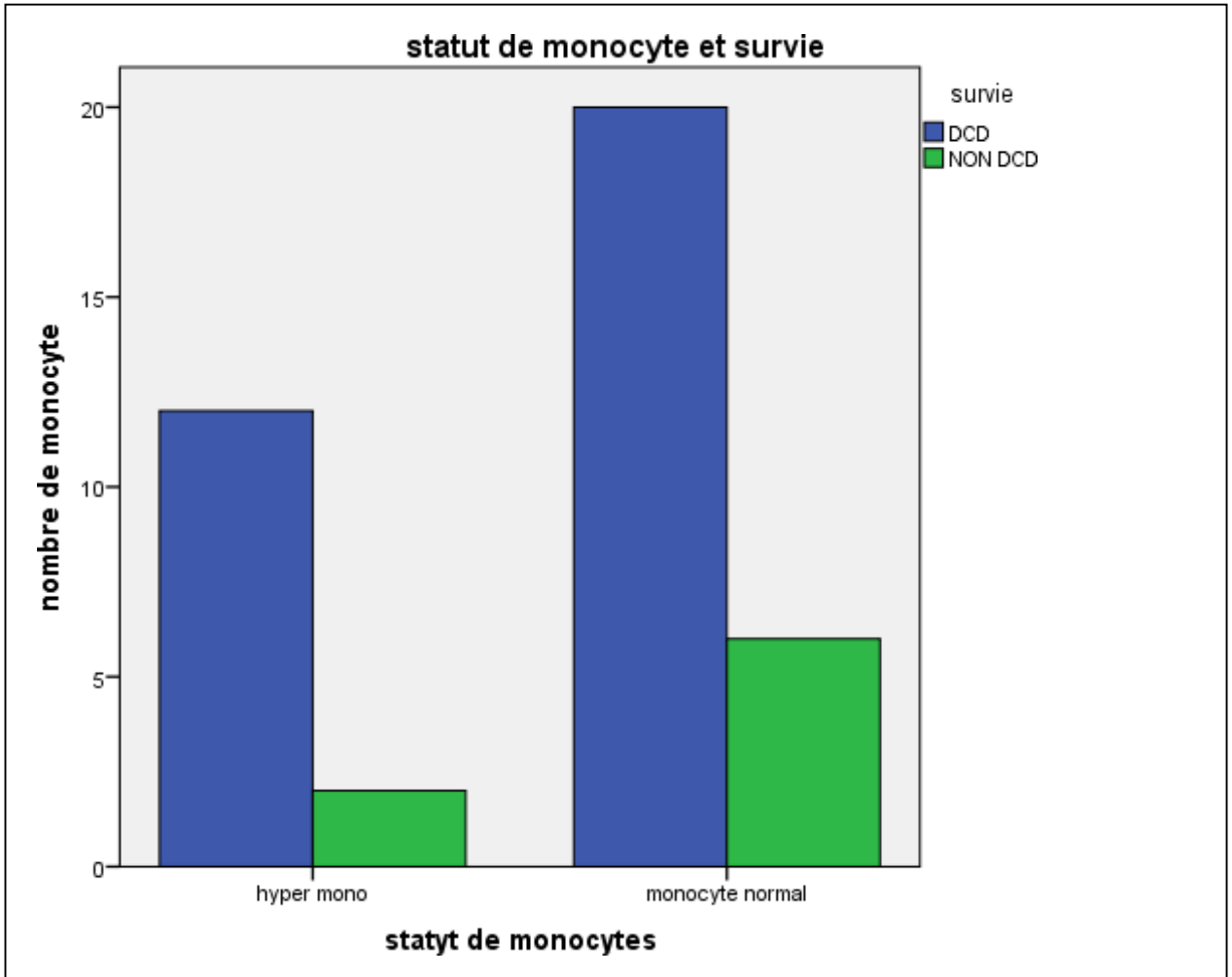
I.3.2.1.4.2. Etude de la relation entre éosinopénié et le séjour d'hospitalisation des patients atteints de SIDRA



Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre le séjour d'hospitalisation chez les patients ont une éosinopénié et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p=1$ dont le risque de mortalité des patients avec une éosinopénié a été $QR=0,8$.

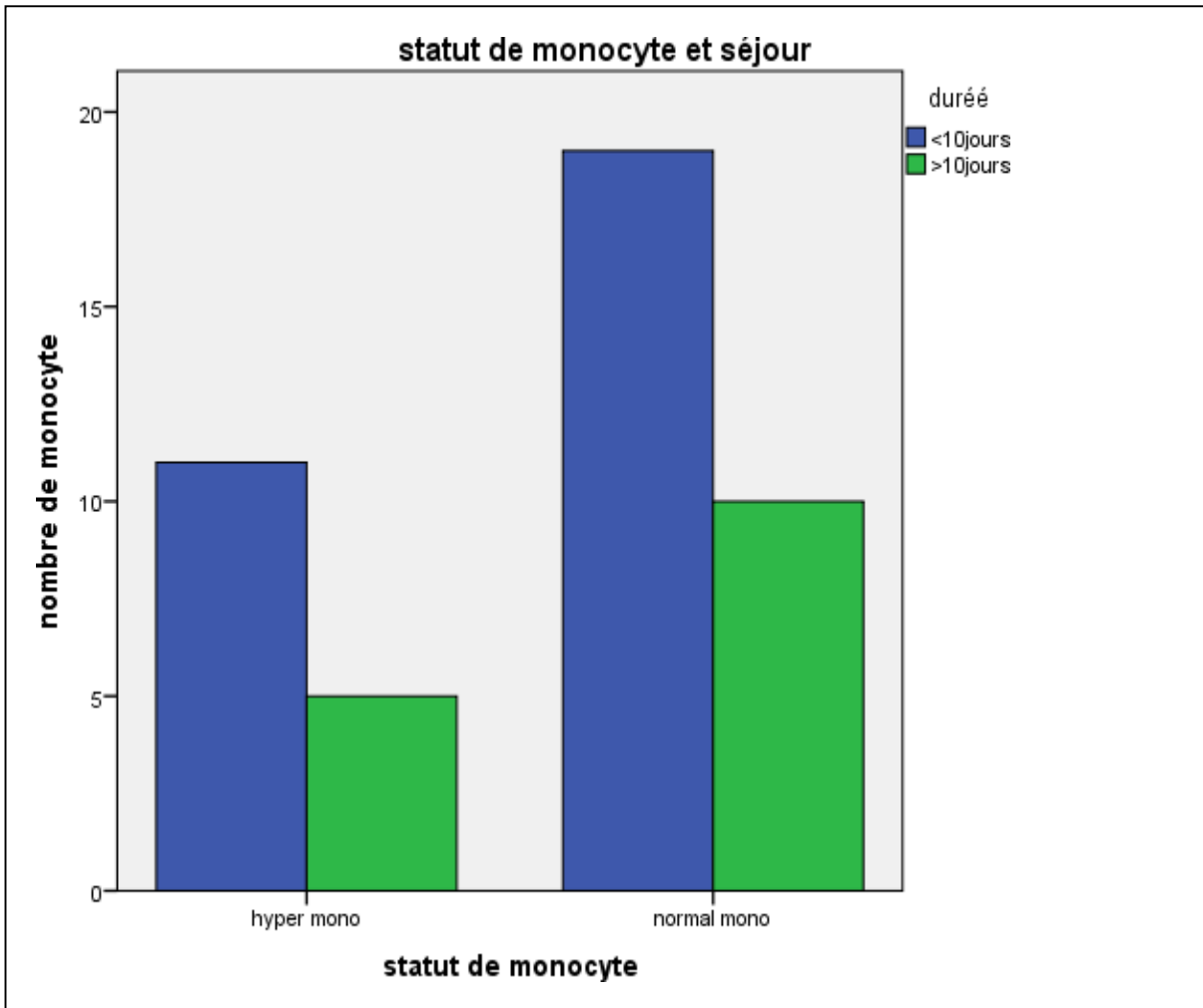
I.3.2.5. Etude de la relation entre le profil des monocytes et le statut clinique des patients atteints de SIDRA

I3251. Etude de la relation entre le monocytose et la survie des patients atteints de SIDRA



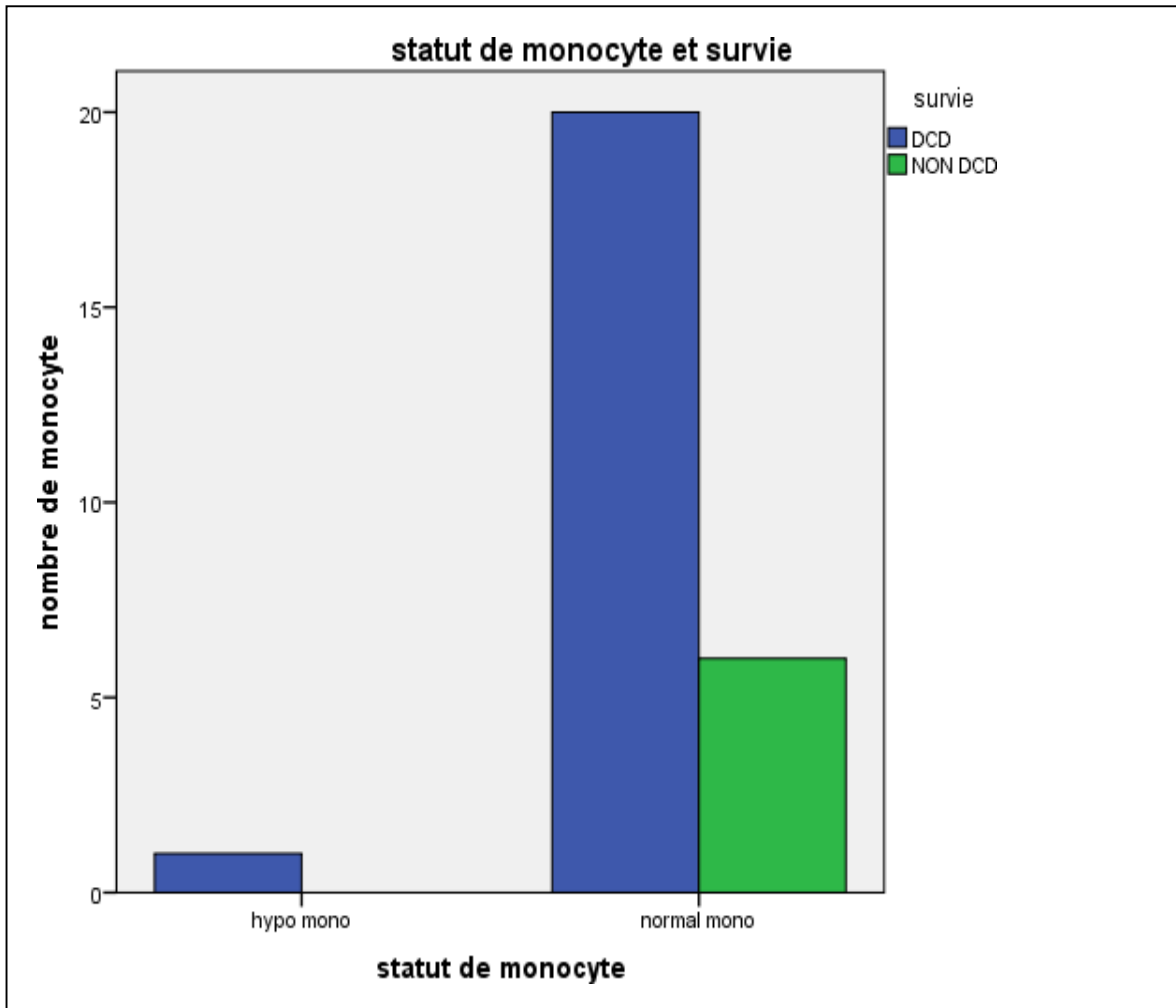
Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie chez les patients ont une monocytose et celles qui ont des valeurs normales. le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,4$ dont le risque de mortalité des patients avec une monocytose a été $QR = 1,8$.

I3252 Etude de la relation entre le monocytose et la durée d'hospitalisation des patients atteints de SIDRA.



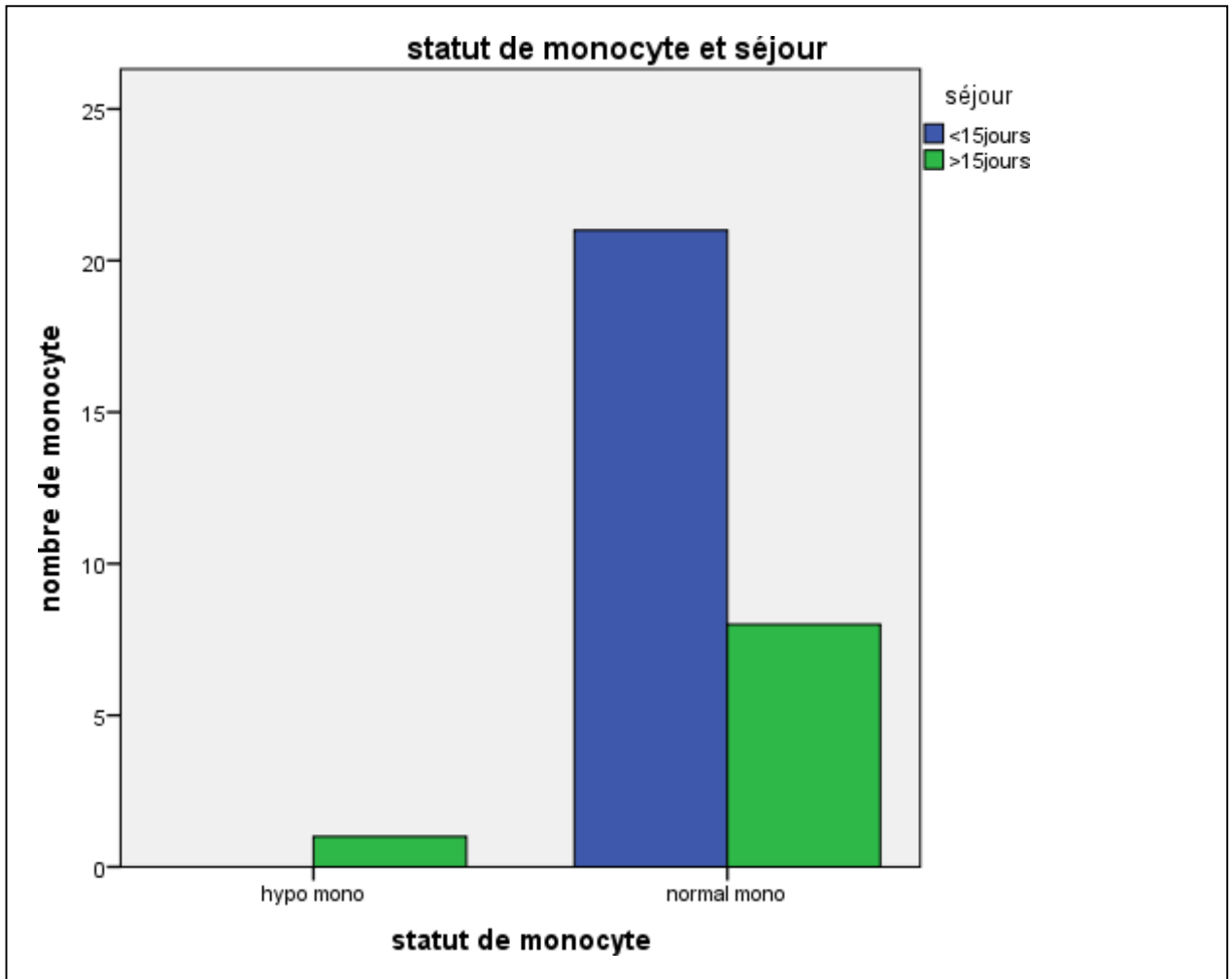
malgré la différence qui a été remarqué dans la figure entre le séjour d'hospitalisation chez les patients ont une monocytose et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 1$ dont le risque de mortalité des patients avec une monocytose a été $QR = 1$.

I3253. Etude de la relation entre le monocytopenié et la survie des patients atteints de SIDRA.



Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre la survie chez les patients ont une monocytopenié et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,7$ dont le risque de mortalité des patients avec une monocytopenié a été $QR = 1,3$.

I3254 Etude de la relation entre le monocytopenié et la durée d’hospitalisation des patients atteints de SIDRA



Malgré la différence qui a été remarquée dans la figure entre le séjour chez les patients ont une monocytopenié et celles qui ont des valeurs normales le test khi deux a montré un manque de signification entre les deux populations $p = 0,3$ dont le risque de mortalité des patients avec une éosinopénié a été $QR = 3$.



Discussions

Discussions

VI-1 Discussions du profil épidémiologique des patients atteints de SDRA

Notre travail vise à évaluer le profil immunitaire chez les patients atteints de détresse respiratoire aigüe (**SIDRA**) et trouver une éventuelle corrélation entre le statut immunitaire et les manifestations cliniques d'une population qui présentent la forme la plus grave de la maladie de **COVID 19** « les patients **SIDRA** ».

Dans le but d'analyser le statut clinique des patients recrutés nous rapportons une étude épidémiologique au terme d'étudier la fréquence d'âge, le genre, la survie, la durée d'hospitalisation, les antécédents, et le statut de profil immunitaire des patients.

Notre population a montré une fréquence importante des patients âgés plus de 60 ans. Les personnes les plus fragiles, et notamment les personnes âgées sont particulièrement touchées par cette épidémie de Covid-19.

Ceci a été corroboré par notre étude qui a confirmé que les personnes âgées sont de loin les plus fragiles face à cette maladie ce qui concorde avec les résultats de Kim.D, et al qu'ils ont trouvés que la tranche la plus touchée chez 11 344 patients été bien plus élevé chez les personnes âgées de 70 à 79 ans (10,9 %) et plus de 80 ans (26,6 %) (283). une autre méta-analyse a été effectué par XX et al. de 44 672 cas en Chine diagnostiqués montre une dominance des personnes âgé que le pourcentage 8,0 % chez les patients âgés de 70 à 79 ans et de 14,8 % chez les patients âgés de ≥ 80 ans (284).

De plus la dynamique de la mortalité par âge pour COVID-19 est relativement familière car elle reflète d'autres causes majeures de mortalité, en particulier les maladies chroniques. Romislow et al. ont montré que l'augmentation de la létalité ou du taux de mortalité avec l'âge, c'est pas un résultat spécifique à la COVID-19. Cependant, de nombreux chercheurs scientifiques ont accordé une attention considérable à l'âge comme facteur de risque de mortalité dans le COVID-19. Cela pourrait être dû l'apparition d'une mortalité élevée chez les personnes âgées.(285).

De plus notre série d'étude présente une légère dominance féminine avec un pourcentage 53% tandis que la tranche masculine représente 47% ce qui confirme les résultats trouvés par Zuzanna et al. (286) qu'ils ont rapporté trouvés une répartition détaillée des cas de COVID-19 par sexe et par âge, ils ont déclaré que de COVID-19 sont nettement plus nombreuses que les hommes infectés. (286). Le taux d'infection élevé chez les femmes en âge de travailler sont probablement liés à leur part plus importante dans les travaux professionnelles liées à la santé et aux soins (287).

La pandémie de **COVID19** a engendrée un effet catastrophique sur la démographie et l'économie National et mondial dont le **SIDRA** a s'occupé un pourcentage très élevé de

Discussions

mortalité chez les patients atteints de COVID-19, décidée ce qui a été confirmé par notre étude dont la population a présenté un taux de mortalité très élevée, Nos résultats aussi est concorde avec les travaux de Jaspard et al qui ont déclaré que la maladie à COVID-19 a généré une profonde crise sanitaire dans la majorité des pays du monde, y compris les pays de l'Afrique(288).

D'autre part, Nos résultats illustrés ont montré que l'HTA (hypertension artérielle) représente la maladie la plus fréquente dans notre population d'étude en comparant avec les autres maladies (La cardiopathie, l'hyperthyroïdie, l'obésité...). Ce qui concorde avec les travaux des études de Alexandre Cinaud et al qui ont déclaré que les comorbidités cardiovasculaires sont des facteurs de risque indépendants de la mortalité chez les patients atteints du coronavirus 19 et nécessite une hospitalisation aux soins intensifs y compris les patients de SDRA La prévalence élevée de l'HTA chez les personnes âgées, l'insuffisance coronaire ou cardiaque, explique la prévalence élevée de l'hypertension chez les patients hospitalisés atteints de formes graves de **COVID-19** inclut les patients SDRA, D'autre part les études de Wu C et al ont déclaré que HTA n'est pas la seule comorbidité fortement représentées dans les formes graves de la **COVID-19**, ces formes sont couramment associées au diabète, aux maladies cardiaques et neurovasculaires, aux maladies pulmonaires obstructives chroniques (289). et à l'obésité [290] Il y a donc une surreprésentation générale des facteurs de risque ou des complications cardiovasculaires, Par conséquent, la surreprésentation apparente de l'hypertension chez les patients hospitalisés pour **COVID-19** grave y compris SDRA devrait être comparée à l'âge préexistant et aux complications cardiovasculaires de ces patients(290,291).

VI-2 Discussions du profil immunitaire

Le profil immunitaire de leucocytes des patients atteints de **COVID 19** nous avons noté une hyperleucocytose chez 65% des patients et c'est la tranche la plus représentée avec un moyenne de $17,07 \times 10^3/\text{UL}$. Cette augmentation du nombre de globules blanc dans le sang indique que l'organisme se défend contre une infection virale et c'est le cas de COVID 19. Les leucocytes jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre le virus SRAS-COV2 et celle confirme nos résultats de profil de leucocytes chez les patients. Le nombre de leucocytes semble être normal ou diminué à l'admission et semble augmenter avec la progression de la maladie, nos résultats montre que les cas graves y compris les SDRA qui présentent une hyperleucocytose nécessite une hospitalisation de plus de 10 jour et présentent une mortalité très élevé Ce qui concorde avec les résultats de Guan.W et al qui ont trouvés dans leur étude que dans les cas graves de **COVID 19** (SDRA)(287)., présente un taux de leucocyte très

élevé en comparant avec les cas non grave et les patents (287). Aussi Ils ont également signalé une corrélation de l'âge par rapport à la gravité de la maladie, un taux leucocytaires plus élevées ont a été observées chez les patients âgés par rapport aux jeunes adultes atteints de COVID-19 (288). De Plus il a été démontré que l'augmentation de nombre des globules blancs représentent un critère de l'évolution de la maladie vers une forme grave de **COVID 19** y compris SDRA [289].

Ainsi que dans notre série d'étude la tranche de leucocyte normale représente 31% suivi par une leucopénie avec un pourcentage 4%, la diminution des leucocytes peut être un effet secondaire de certains médicaments. Cependant que nos données est contraste avec les travaux de Shi et al qui ont constaté que les cas légers et graves (SDRA) présentent tous deux un nombre réduit et similaire des globules blancs .

De plus les résultats de notre série d'étude montrent une éosinophilie chez 0% des patients tandis qu'une eosinopénie a été enregistré chez 55% des patients avec un moyenne de $0,03^3/UL$, ce qui concorde avec les résultats trouvé par Zhang et al. qu'ils ont trouvé que plus de la moitié des patients admis pour un COVID-19 (53 %) présentaient une éosinopénie le jour de leur admission à l'hôpital.10 De même, Du et al 54 ont examiné les dossiers médicaux de 85 cas mortels de COVID-19 et ont noté que 81 % des patients présentaient un nombre absolu d'éosinophiles inférieur à la normale au moment de leur admission. Aussi Dans les cas sévères et non sévères, Liu et al. montrent que les taux d'éosinophiles se sont améliorés chez tous les patients avant leur sortie de l'hôpital, ce qui suggère que la résolution de l'éosinopénie peut être un indicateur de l'amélioration de l'état clinique. La physiopathologie de l'éosinopénie dans l'étude COVID-19 n'est pas claire mais elle est probablement multifactorielle, impliquant l'inhibition de la sortie des éosinophiles de la moelle osseuse, le blocage de l'éosinophilopoïèse, la réduction de l'expression des récepteurs de chimiokine/facteurs d'adhésion et/ou l'apoptose directe des éosinophiles induite par les IFN de type 1 de type 1 libérés au cours de l'infection aiguë (290)(291).

l'éosinopénie a été identifiée comme l'un des nombreux facteurs qui pourraient faciliter le diagnostic et le pronostic du COVID-19 sévère, ce qui concorde avec les résultats trouvés par Chen et al (292), Ma et al (293), Tordjman M (294). Zini G (294).qui ont constaté que les patients diagnostiqués avec un COVID-19 présentent un nombre d'éosinophiles significativement plus faible que ceux chez les gens normal,. En revanche, l'éosinopénie peut être un peu plus difficile à reconnaître. Bien que la définition formelle de l'éosinopénie soit < 10 éosinophiles par microlitre de sang certains laboratoires cliniques notent un nombre d'éosinophiles de « 0 » dans les limites normales(295).

A decorative, light gray frame with intricate, swirling patterns surrounding the central text. The frame is composed of multiple overlapping lines that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wreath or a calligraphic border.

Conclusions

Conclusions

Conclusions :

Notre travail vise à évaluer le profil immunitaire chez des patients Algériennes atteints de détresse respiratoire aigüe (**SIDRA**) et trouver une éventuelle corrélation entre le statut immunitaire et les manifestations cliniques d'une population qui présentent la forme la plus grave de la maladie de **COVID 19** « les patients **SIDRA** ».

Dans le cadre de ce travail nous avons remarqué un déséquilibre immunitaire entre les effecteurs de l'immunité innée et celles de l'immunité spécifique dans la population Algériennes et une association claire a été remarqué entre le profil immunitaire et la mortalité des patients ainsi que la durée de séjour 'hospitalisation. Les cellules de l'immunité innée qui ont les effecteurs principaux du tempête cytokinique et l'inflammation chronique ont présenté un déséquilibre important dans les sous population immunitaire, la population Algérienne a montré une hyperleucocytose remarquable associé à une neutrophile, une basocytopenie et une éosinopénie, aussi une lymphopénie a été enregistré dans ce travail.

Bien que ce travail a analysé le profil immunitaire dans une forme grave de la population Algérienne certains points se sont avérés très intéressants à approfondir dans des recherches futures conséquent il serait intéressant de mètre ce travail comme base afin d'expliquer la réponse immunitaire non contrôlé dans la population Algérienne et étudier le déséquilibre immunogénétique de cette population.

A decorative, light gray frame with intricate, swirling patterns surrounding the text. The frame is roughly rectangular with rounded corners and features elaborate flourishes at each corner and along the sides.

Les Références

Les références :

- (1) **Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273.
- (2) **Wu F, Zhao S, Yu B, et al.** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798):265–269.
- (3) OMS.
- (4) OMS.
- (5) **Wang D, Hu B, Hu C, et al.** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061
- (6) **Zhou F, Yu T, Du R, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- (7) **Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al.** Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020;369:m1996.
- (8) **Gnirs, K.; Quinton, J.F.; Dally, C.; Nicolier, A.; Ruel, Y.** Cerebral pyogranuloma associated with systemic coronavirus infection in a ferret. *J. Small Anim. Pract.* 2016, 57, 36–39.
- (9) **Giannitti, F.; Diab, S.; Mete, A.; Stanton, J.B.; Fielding, L.; Crossley, B.; Sverlow, K.; Fish, S.; Mapes, S.; Scott, L.; et al.** Necrotizing Enteritis and Hyperammonemic Encephalopathy Associated with Equine Coronavirus Infection in Equids. *Vet. Pathol.* 2015, 52, 1148–1156.
- (10) Coronaviridae. In *Fenner’s Veterinary Virology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; pp. 435–461.
- (11) **Almeida J.D., Tyrrell D.A.** The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* 1967;1(2):175–178.
- (12) **Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S.** Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967–1976. [PubMed] [Google Scholar]
- (13) **Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S., Nix W.A., Campagnoli R., Icenogle J.P.** Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003;300(5624):1394–1399. [PubMed] [Google Scholar]
- (14) **van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F., Vermeulen-Oost W., Berkhout R.J., Wolthers K.C.** Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368–373. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

-
- (15) **Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y.** Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79(2):884–895.
- (16) **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM.** Isolation of Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20. doi:10.1056/NEJMoa1211721
- (17) **Poudel U, Subedi D, Pantha S, Dhakal S** (October 2020). "Animal coronaviruses and coronavirus disease 2019: Lesson for One Health approach". *Open Veterinary Journal.* 10 (3): 239–251. Doi:10.4314/ovj.v10i3.1.
- 18 **Xiao C, Li X, Liu S, Sang Y, Gao SJ, Gao F** (2020). "HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome". *Emerging Microbes & Infections.* 9 (1): 378–381. doi:10.1080/22221751.2020.1727299
- 19 **Zaher NH, Mostafa MI, Altaher AY.** 2020. Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors. *Acta Pharm* 70:145–159.
- 20 Qing Y, Bili W, Jianhua M, Junfen F, Shiylang S, Qiang S et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol* 2020 April 10: 10.1002/jmv.25813. doi: 10.1002/jmv.25813
- (21) **Innocent Murhula Kashongwe1, Francois Bompeka Lepira1, Hippolyte Nani Tuma Situakibanza1, Jean-Robert Rissassy Makulo1, Ernest Kiswaya Sumaili1, Jean-Marie Ntumba Kayembe** .Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19).2020 Volume 13 n°3
- (22) **Gralinski LE, Menachery VD.** Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12 : 135.
- (23) **Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, De Chang, Yang F, Dela Cruz C S.,** Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310
- (24) **Wang Li-sheng, Wang Yi-ru, Ye Da-wei,** and Liu Qing-quan A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 19: 105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
- (25) **Jee Young Chung, Melissa N. Thone a, Young Jik Kwona** (2020) COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view 10.1016/j.addr

-
- (26) **Anshika, Sharma, Isra Ahmad Farouk, Sunil Kumar Lal** (2021) A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. 10.3390
- (27) **D Hannouna, A Boughoufalaha, H Hellala, K Meziana, Lazazi Attiga, K Aït Oubellia, N Aouchara, L Rahal** Situation épidémiologique et évolution en Algérie Covid-19 (2020). volume 5, Numéro 1, Pages 92-99
- (28) **Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.** MERS, SARS, and Ebola: The role of superspreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015; 18(4):398–401.
- (29) **Gralinski LE, Menachery VD.** Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12 : 135.
- (30) **Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al.** Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020.doi. 10.1056/NEJMoa2001316
- (31) World Health Organization
- (32) World Health Organization. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur le 2019-nCoV du 11 février 2020
- (33) World Health Organization. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause.
- (34) **Abubakar Umar Anka, Mohamed Ibrahim Tahir, Sharafudeen Dahiru Abubakar, Mohamed Alsabbagh, Zeineb zian, Haleh Hamedifar, Araz Sabzevari, Gholameza Azizi** (2020) Coronavirus disease 2019 an overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. 10.1111/sji.12998
- (35) **Haedy èHL, Flori P.** Spécificités épidémiologique de la **COVID 19** en Afrique : préoccupation de santé publique actuelle ou future ? *Ann Phaem Fr.* 2021 Mar ;79(2) :2016-26
- (36) **Gralinski LE, Menachery VD.** Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12 : 13529- M. Lounis(2020) Epidemiology of coronavirus disease 2020 (COVID-19) in Algeria 30-**Jia, J., Ding, J., Liu, S., Liao, G., Li, J., Duan, B. E. N., Wang, G., Zhang, R. A. N.** (2020). Modeling the control of COVID-19: Impact of policy interventions and meteorological factors. *Electronic Journal of Differential Chen*
- (37) **Katia Koelle^{1*}, Michael A. Martin^{1,2}, Rustom Antia¹, Ben Lopman^{3,4}, Natalie E. Dean** 11 March 2022 The changing epidemiology of SARS-CoV-2 Koelle et al., *Science* 375, 1116–1121 (2022)

-
- (38): **Huilan Tu, Sheng Tu, Shiqi Gao, Anwen Shao, Jifang Sheng**, July 2020 ,Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China Downloaded from <https://www.science.org> on May 19, 2022.
- (39): **S. M. Kissler, C. Tedijanto, E. Goldstein, Y. H. Grad, M. Lipsitch**, Science 368, 860–868 (2020).
- (40):**C. M. Saad-Roy et al.**, Science 370, 811–818 (2020)
- (41) : **in Fung Tsang , Lawrence Wing Chi Chan , William Chi Shing Cho , Allen Chi Shing Yu , Aldrin Kay Yuen Yim , Amanda Kit Ching Chan , Lawrence Po Wah Ng , Yin Kwan Evelyn Wong , Xiao Meng Pei , Marco Jing Woei Li & Sze Chuen Cesar Wong** (2021) An Update on COVID-19 Pandemic: The Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Treatment Strategies
- (42) **T. M., Rui, J., Wang, Q. P., Zhao, Z. Y., Cui, J. A., & Yin, L.** (2020). A mathematical model for simulating the phase-based transmissibility of a novel coronavirus. Infectious Diseases of Poverty, 9(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00640-3> Equations, 2020(23), 1–24.
- (43) **Anderson, R., May, R.** (1991). Infectious diseases of humans: Dynamics and control (illustrate), OUP Oxford, 1992.
- (44) **Shil, P., Gurav, Y. K., Chadha, M. S., & Mishra, A. C.** (2011). Transmission dynamics of novel influenza A/H1N1 2009 outbreak in a residential school in India.Current Science,100(8), 1177–1183.
- (45) **Shil, P.** (2016). Mathematical modeling of viral epidemics: A review. Biomedical Research Journal, 3(2), 195–215.
- (46) **Maria Cristina Amoretti1* and Elisabetta Lalumera.**(2022). Reviewing the Reproduction Number R in Covid-19 Models. ISSN 2692-3963 | Date Received 30-08-2021 | Date Accepted 04-03-2022 | Date First Published 27-04-2022 Philosophy of Medicine | DOI 10.5195/pom.2022.78 | Volume 3 | Issue 1 | pp.1–16
- (47) **R. M. Anderson, R. M. May**, Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control (Oxford Univ. Press, 2010).
- (48) **Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J.** (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Journal of Travel Medicine, 27(2), 1–4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- (49) **C. Fraser, S. Riley, R. M. Anderson, N. M. Ferguson**, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 6146–6151 (2004).
- (50) **S. W. Park et al., J. R. Soc. Interface** 17, 20200144 (2020)

(51) OMS

(52) **Rohitash Yadav , Jitendra Kumar Chaudhary , Neeraj Jain , Pankaj Kumar Chaudhary ,Supriya Khanra , Puneet Dhamija , Ambika Sharma , Ashish Kumar and Shailendra Handu** (2021), Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19.

(53) **Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong, Y.-Y. Tan, S.-D. Chen, H.-J. Jin, K.-S. Tan, D.-Y. Wang, Y. Yan,** The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status, *Mil. Med. Res.* 7 (1) (2020) 1-10.

(54) **N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, B. Huang, W. Shi, R. Lu,** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019, *N. Engl. J. Med.* 382 (2020) 727-733.

(55) **Cui J, Li F, Shi Z-L.** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.

(56) **Mousavizadeh, S. Ghasemi,** Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis, *J. Microbiol. Immunol. Infect.* (2020). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300827>.

(57) **S. van Boheemen, M. de Graaf, C. Lauber, T.M. Bestebroer, V.S. Raj, A.M. Zaki, A. D. Osterhaus, B.L. Haagmans, A.E. Gorbalenya, E.J. Snijder,** Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans, *MBio.* 3 (6) (2012) e00473-12.

(58) **X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Z. Yu, M. Fang, T. Yu,** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir. Med.* 8 (5) (2020) 475-481.

(59) **R. Lu, Y. Wang, W. Wang, K. Nie, Y. Zhao, J. Su, Y. Deng, W. Zhou, Y. Li, H. Wang,** Complete genome sequence of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) from the first imported MERS-CoV case in China, *Genome Announc.* 3 (2015) (e00818-00815).

(60) **P.A. Rota, M.S. Oberste, S.S. Monroe, W.A. Nix, R. Campagnoli, J.P. Icenogle, S. Penaranda, B. Bankamp, K. Maher, M.-h. Chen,** Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome, *Science* 300 (2003) 1394-1399

(61) **Ahmad Abu Turab Naqvia, Kisa Fatimab, Taj Mohammada, Urooj Fatimac, Indrakant K. Singhd, Archana Singhe, Shaikh Muhammad Atiff, Gururao Hariprasadg, Gulam Mustafa Hasan, Md.**

-
- Imtaiyaz Hassan**(2020) . Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach.
- (62) 2005. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 309, 1864-1868
- (63) **Nelson, C.W.; Ardern, Z.; Goldberg, T.L.; Meng, C.; Kuo, C.H.; Ludwig, C.; Kolokotronis, S.O.; Wei, X.** Dynamically evolving novel overlapping gene as a factor in the SARS-CoV-2 pandemic. *eLife* 2020, 9, e59633. [CrossRef]
- (64) **Ahmad Abu Turab Naqvia, Kisa Fatimab, Taj Mohammada, Urooj Fatimac, Indrakant K. Singhd, Archana Singhe, Shaikh Muhammad Atiff, Gururao Hariprasadg, Gulam Mustafa Hasan, Md.** Imtaiyaz Hassan (2020), Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach.
- (65) **M Hoffmann, H Kleine-Weber, S Schroeder, et al.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor *Cell*, 181 (2020), pp. 271-280
- (66) **P Zhou, XL Yang, XG Wang, et al.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin *Nature*, 579 (2020), pp. 270-273
- (67) **D Bestle, MR Heindl, H Limburg, et al.** TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells *Life Sci. Alliance*, 3 (2020)
- (68) **H Chakraborty, S Bhattacharjya** Mechanistic insights of host cell fusion of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 from atomic resolution structure and membrane dynamics *Biophys. Chem.*, 265 (2020), Article 106438
- (69) **Q Wang, J Wu, H Wang, et al.** Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase *Cell*, 182 (2020), pp. 417-428
- (70) **S Buratta, B Tancini, K Sagini, et al.** Lysosomal exocytosis, exosome release and secretory autophagy: the autophagic- and endo-lysosomal systems go extracellular *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (2020)
- (71) **Sieńko J, Kotowski M, Bogacz A, Lechowicz K, Drożdżal S, Rosik J, et al.** COVID-19: The Influence of ACE Genotype and ACE - I and ARBS on the Course of SARS - CoV - 2 Infection in Elderly Patients < / p > . *Clin Interv Aging* . 2020 Jul 21 ; 15 : 1231-40
- (72) **Gemmati D. Bramanti B , Serino ML , Secchiero P. Zauli G , Tisato V.** COVID - 19 and Individual Genetic Susceptibility / Receptivity : Role of ACE1 / ACE2 Genes , Immunity . Inflammation and Coagulation . Might the Double X - Chromosome in Females Be Protective against SARS - CoV - 2 Compared to the Single X - Chromosome in Males ? *Int JMol Sci* . 2020 May 14:21 (10) : 3474 -
- (73) Pharmacomedicale.org-Site du Collège National de Pharmacologie Médicale*
- (74) **Zipeto D , Palmeira J da F. Argañaraz GA , Argañaraz ER .** ACE2 / ADAM17 / TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID - 19 . *Front Immunol* . 2020 Oct 7 ; 11 : 576745

-
- (75) Iran reports 116 deaths and 2,139 new coronavirus cases within 24 hours - Europe & World News : <https://www.europeworldnews.com/iran-reports-116-deaths-and-2139-new-coronavirus-cases-within-24-hours>
- (76) Mécanisme de RNAi News-Medical.net . 2018 : [https://www.news-medical.net/life-sciences/RNAi-mechanism-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/RNAi-mechanism-(French).aspx)
- (77) Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, et al.(2020). SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. *Front Immunol*.
- (78) <https://www.khanacademy.org/science/high-school-biology/hs-human-body-systems/hs-the-immune-system/a/hs-the-immune-system-review>.
- (79) <https://en.wikibooks.org/wiki/HumanPhysiology/TheImmuneSystem>.
- (80) **Chaussabel D, Pascual V, Banchereau J.**(2010). Assessing the human immune system through blood transcriptomics. *BMC Biol* ;8:84.
- (81) <https://gulfnews.com/world/3-types-of-immunity-your-best-defence-vs-coronavirus-1.1583917783603?slide=1>.
- (82) <https://gulfnews.com/world/3-types-of-immunity-your-best-defence-vs-coronavirus-1.1583917783603?slide=1>. [30] Swatantra Kumar, Rajni Nyodu, Maurya.
- (83) Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications Corrado Pelaia , Caterina Tinello, Alessandro Vatrella, Giovambattista De Sarro and Girolamo Pelaia.
- (84) **C. Auffray, M.H. Sieweke, F. Geissmann,** (2009). Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells, *Annu. Rev. Immunol*.
- (85) **L.B. Boyette, et al.,** (2017). Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets, *PLoS One* 12 (4), e0176460.
- (86) **M.A. Ingersoll, et al.,** (2010). Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets, *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 115 (3) e10-e19.
- (87) **A.V. Misharin, et al.,**(2017). Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span, *J. Exp. Med.* 214 (8) 2387-2404.
- (88) **C. Shi, E.G. Pamer,** (2011). Monocyte recruitment during infection and inflammation, *Nat. Rev. Immunol.* 11 (11)762-774.
- (89) **P. Paliogiannis, et al.,**(2020). Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report, *The Journal of Infection in Developing Countries* 14 (07) 685-690.
- (90) **Y. Zhou, et al.,** (2020). Aberrant Pathogenic GM-CSF+ T Cells and Inflammatory CD14+ CD16+ Monocytes in Severe Pulmonary Syndrome Patients of a New Coronavirus, *BioRxiv*, 01 .

-
- (91) **J. Gomez-Rial, et al.,**(2020). Role of monocytes/macrophages in covid-19 pathogenesis: implications for therapy, *Infection and Drug Resistance* 13 2485.
- (92) **M. Merad, J.C. Martin,** (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages, *Nat. Rev. Immunol.* 1-8.
- (93) **J. Schulte-Schrepping, et al.,** (2020). Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment, *Cell* 182 (6) 1419-1440 (e23).
- (94) **R. Crowell, et al.,** (1992). Alveolar and interstitial macrophage populations in the murine lung, *Exp. Lung Res.* 18 (4) 435-446.
- (95) **A.L. McCubbrey, et al.,** (2017). Promoter specificity and efficacy in conditional and inducible transgenic targeting of lung macrophages, *Front. Immunol.* 8 1618.
- (96) **A. Viola, et al.,**(2019). The metabolic signature of macrophage responses, *Front. Immunol.* (2019) 10.
- (97) J. Xue, et al., (2020). Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human**
macrophage activation, *Immunity* 40 (2) 274-288.
- (98) **T.A. Wynn, K.M. Vannella,**(2016). Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis, *Immunity* 44 (3) (2016) 450-462.
- (99) **A. Fels, Z. Cohn,**(1986). The alveolar macrophage, *J. Appl. Physiol.* 60 (2) (1986) 353-369.
- (100) **J.K. Brieland, R.G. Kunkel, J.C. Fantone,**(1987). Pulmonary alveolar macrophage function during acute inflammatory lung injury, *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 (6) 1300-1306.
- (101) **E.A. Van Erp, et al.,** (2019). Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease, *Front. Immunol.* 10 548.
- (102) **M.J. Smyth, et al.,** (2005). Activation of NK cell cytotoxicity, *Mol. Immunol.* 42 (4) 501-510.
- (103) **F. Yasui, et al.,**(2014). Phagocytic cells contribute to the antibody-mediated elimination of pulmonary-infected SARS coronavirus, *Virology* 454 157-168.
- (104) **Q. Ye, B. Wang, J. Mao,**(2020). Cytokine storm in COVID-19 and treatment, *J. Infect.* 80 607-613.
- (105) **K. Farsalinos, A. Barbouni, R. Niaura,**.(2020). Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern. Emerg. Med.* 1-8.
- (106) **D.W. Lee, et al.,**(2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome, *Blood* 124 (2) 188-195
- (107) **W.J. Wiersinga, et al.,** (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review, *Jama* 324 (8) 782-793.
- (108) **A. Eskilsson, et al.,**(2014). Immune-induced fever is mediated by IL-6 receptors on brain endothelial cells coupled to STAT3-dependent induction of brain endothelial prostaglandin synthesis, *J. Neurosci.* 34 (48) 15957-15961.

-
- (109) **Vermaelen K, Pauwels R.** Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med.* (2005) 172:530- 51.
- (110) **Palucka K, Banchereau J.** Dendritic cells: a link between innate and adaptive immunity. *J Clin Immunol.*
- (111) **Takeuchi, O. et Akira, S.** (2010) Récepteurs de reconnaissance de formes et inflammation. *Cellule* 140, 805-820.
- (112) **Takeuchi, O. and Akira, S.** (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805- 820.
- (113) **Xin, H. et al.** (2017) Adenovirus-mediated CCR7 and BTLA overexpression enhances immune tolerance and migration in immature dendritic cells. *Biomed Res.*
- (114) **Cabeza-Cabrerizo, M., Cardoso, A., Minutti, C.M., Pereira da Costa, M. and Reis e Sousa, C.** (2021) Dendritic cells revisited. *Annu. Rev. Immunol.* 39,131-166.
- (115) **Moutaftsi M, Mehl AM, Borysiewicz LK, Tabi Z.** Human cytomegalovirus inhibits maturation and impairs function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood.*
- (116) **Förster R, Davalos-Miszlitz AC, Rot A.** CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance. *Nat Rev Immunol.*
- (117) **Laura Marongiu^{1,2,*}, Mihai Valache^{1,*}, Fabio A. Facchini^{1,*} and Francesca Granucci** How dendritic cells sense and respond to viral infections 12 April 2022 *Clinical Science* (2021) 135 2217- 2242.
- (118) **McColl SR.** Chemokines and dendritic cells: a crucial alliance. *Immunol Cell Biol.* (2002) 80:489-96.
- (119) **Blázquez-Prieto J, López-Alonso I, Amado-Rodríguez L, BatallaSolís E, González-López A, Albaiceta GM.** Exposure to mechanical ventilation promotes tolerance to ventilator-induced lung injury by Ccl3 downregulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2015) 309:L847-56.
- (120) **Vermaelen K, Pauwels R.** Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med.*
- (121) **Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Mantovani A.** Chemokines and dendritic cell traffic. *J Clin Immunol.*
- (122) **Takeuchi, O. and Akira, S.** (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140.
- (122) **Cabeza-Cabrerizo, M., Cardoso, A., Minutti, C.M., Pereira da Costa, M. and Reis e Sousa, C.** (2021) Dendritic cells revisited. *Annu. Rev. Immunol.* 39.
- (123) **Song, X.; Hu, W.; Yu, H.; Zhao, L.; Zhao, Y.; Zhao, X.; Xue, H.H.; Zhao, Y.** Little to no expression of angiotensin converting enzyme-2 on most human peripheral blood immune cells but highly expressed on tissue macrophages. *Cytom. Part A J. Int. Soc. Anal. Cytol.* 2020. [CrossRef] [PubMed].

-
- (124) **Wichmann, D.; Sperhake, J.P.; Lütgehetmann, M.; Steurer, S.; Edler, C.; Heinemann, A.; Heinrich, F.; Mushumba, H.; Kniep, I.; Schröder, A.S.; et al.** Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2020, 173, 268-277. [CrossRef].
- (125) **Gu, J.; Gong, E.; Zhang, B.; Zheng, J.; Gao, Z.; Zhong, Y.; Zou, W.; Zhan, J.; Wang, S.; Xie, Z.; et al.** Multiple orginfection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 415-424. [CrossRef].
- (126) **Li, S. et al.** (2020) Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight* 5.
- (127) **Ferreira, A.C. et al.** (2021) SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 7, 43.
- (128) **Rodrigues, T.S. et al.** (2021) Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.* 218, e20201707.
- (129) **Li, S. et al.** (2020) SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase- 8 activation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 5, 235.
- (130) **Rouse, B.T. and Sehrawat, S.** (2010) Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat. Rev. Immunol.* 10, 514-526.
- (131) **Yamada, T. et al.** (2021) RIG-I triggers a signaling-abortive anti-SARS-CoV-2 defense in human lung cells. *Nat. Immunol.* 22, 820-828,
- (131) **Yang, D., Geng, T., Harrison, A.G. and Wang, P.** (2021) Differential roles of RIG-I-like receptors in SARS-CoV-2 infection. *BioRxiv*.
- (132) **Neufeldt, C.J. et al.** (2020) SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF- κ B. *BioRxiv*.
- (133) **Schneider, W.M., Chevillotte, M.D. and Rice, C.M.** (2014) Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu. Rev. Immunol.*
- (134) **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (2020) 395:497-506.
- (135) **Xie X, Shi Q, Wu P, Zhang X, Kambara H, Su J, et al.** Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol* (2020)
- (136) **3. Ballesteros I, Rubio-Ponce A, Genua M, Lusito E, Kwok I, Fernández-Calvo G, et al.** Co- option of Neutrophil Fates by Tissue Environments. *Cell* (2020)
- (137) **Xie X, Shi Q, Wu P, Zhang X, Kambara H, Su J, et al.** Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol* (2020).
- (138) **Scapini P, Marini O, Tecchio C, Cassatella MA.** Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol Rev.*

-
- (139) **Xie X, Shi Q, Wu P, Zhang X, Kambara H, Su J, et al.** Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol* (2020)
- (140) **Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al.** Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* (2004) 303:1532-5.
- (141).**Xie X, Shi Q, Wu P, Zhang X, Kambara H, Su J, et al.** Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol* (2020) 21:1119-33.
- (142) **Evrard M, Kwok IWH, Chong SZ, Teng KWW, Becht E, Chen J, et al.** Developmental analysis of bone marrow neutrophils reveals populations specialized in expansion, trafficking, and effector functions. *Immunity* (2018) 48:364-79.e8.
- (143) **Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, RubioPonce A, et al.** Programmed “disarming” of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat Immunol* (2020) 21:135-44.
- (144) **Capucetti A, Albano F, Bonocchi R.** Multiple roles for chemokines in neutrophil biology. *Front Immunol* (2020) 21:1259.
- (145) **Nizet V, Johnson RS.** Interdependence of hypoxic and innate immune responses. *Nat Rev Immunol* (2009) 9:609-17.
- (146) **Pechous RD.** With friends like these: the complex role of neutrophils in the progression of severe pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol* (2017) 7:160.
- (147) **Mukai K, Galli SJ** (2013). "Basophils". *Basophils*. eLS. Vol. Online. Archived from the original on 2016-05-01.
- (148) **Khurana** (2009). *Textbook Of Medical Physiology* (2nd ed.). Elsevier. p. 180. ISBN 978-81-8147-850-4. Archived from the original on 2018-05-04.
- (149) **Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD** (February 2010). "IgE, mast cells, basophils, and eosinophils". *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 125 (2 Suppl 2).
- (150) **Franco CB, Chen CC, Drukker M, Weissman IL, Galli SJ** (April 2010). "Distinguishing mast cell and granulocyte differentiation at the single-cell level". *Cell Stem Cell*. 6 (4
- (151) **Blank U, Falcone FH, Nilsson G** (September 2013). "The history of mast cell and basophil research - some lessons learnt from the last century". *Allergy*. 68 (9): 1093-101.
- (152) **Jiang A.-P., Jiang J.-F., Guo M.-G., Jin Y.-M., Li Y.-Y., Wang J.-H.** Human Blood-Circulating Basophils Capture HIV-1 and Mediate Viral trans -Infection of CD4+ T Cells. *J. Virol.* [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

-
- (153) **Giuseppe Murdaca,1 Mario Di Gioacchino,2,3,*** Monica Greco,4 Matteo Borro,4 Francesca Paladin,5 Claudia Petrarca,2,6 and Sebastiano Gangemi7, Basophils and Mast Cells in COVID-19 Pathogenesis
- (154) **Rodriguez L., Pekkarinen P.T., Lakshmikanth T., Tan Z., Consiglio C.R., Pou C., Chen Y., Mugabo C.H., Nguyen N.A., Nowlan K., et al.** Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Rep. Med.* [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- (155) **Mao J., Dai R., Du R.-C., Zhu Y., Shui L.-P., Luo X.-H.** Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19. *Ann. Hematol* [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- (156) **Srinivasa Reddy Bonam et al.,** *Front Immunol*, 2022.
- (157) **Lourda M, Dzidic M, Hertwig L, Bergsten H, Palma Medina LM, Sinha I, et al.** High-Dimensional Profiling Reveals Phenotypic Heterogeneity and Disease-Specific Alterations of Granulocytes in Covid19. *Proc Natl Acad Sci USA* (2021) 118:e2109123118.
- (158) **Wing PAC, Keeley TP, Zhuang X, Lee JY, Prange-Barczynska M, Tsukuda S, et al.** Hypoxic and Pharmacological Activation of Hif Inhibits Sars-Cov-2 Infection of Lung Epithelial Cells. *CellRep* (2021) 35:109020.
- (159) **Fanelli G, Romano M, Nova-Lamperti E, Werner Sunderland M, Nerviani A, Scotta C, et al.** Pd- L1 Signaling on Human Memory Cd4+ T Cells Induces a Regulatory Phenotype. *PLoS Biol* (2021) 19:e3001199.
- (160) **Benard A, Jacobsen A, Brunner M, Krautz C, Klosch B, Swierzy I, et al.** Interleukin-3 Is a Predictive Marker for Severity and Outcome During Sars-Cov-2 Infections. *Nat Commun* (2021) 12:1112.
- (161) **Giuseppe Murdaca, Mario Di Gioacchino, Monica Greco, Matteo Borro, Francesca Paladin, Claudia Petrarca, and Sebastiano Gangemi .** Basophils and Mast Cells in COVID-19 Pathogenesis. 2021 Oct 14.
- (162) **M. H. Ross and W. Pawlina, Histología. Ed. Médica Panamericana, Edición no.5, p. 185-188, 2007.**
- (163) **K. Amin,** “The role of mast cells in allergic inflammation,” *Respiratory Medicine*, vol. 106, no. 1, p. 9-14, 2012.
- (164) **Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., Ellingson M.K., Mao T., Oh J.E., Israelow B., et al.** Longitudinal analyses reveal immunological mis-firing in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584:463-469..
- (165) **Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., Ellingson M.K., Mao T., Oh J.E., Israelow B., et al.** Longitudinal analyses reveal immunological mis-firing in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584:463-469.

(162). **ay AB.**(2015). The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy* 45:575–582.

(163). Fulkerson PC (2017) Transcription factors in eosinophil development and as therapeutic targets.

(164). **Marichal T, Mesnil C, Bureau F** (2017) Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med* 4:101

(165). **Weller PF, Spencer LA** (2017). Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol* 17:746

(166). **Simon HU, Yousefi S, Germic N, Arnold IC, Haczku A, Karaulov AV, Simon D, Rosenberg HF** (2020). The cellular functions of eosinophils: Collegium International Allergologicum (CIA) update. *Int Arch Allergy Immunol* 181:11–23

(167). **Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS** (2013). Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 13:9–22

(168). **Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, Ramsay AJ, Milbourne EA, Dai WJ, Ovington KS, Behm CA, Kohler G, Young IG, Matthaei KI** (1996). IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5+ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses. *Immunity* 4:15–24

(169). **Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, Janss T, Starkl P, Ramery E, Henket M, Schleich FN, Radermecker M, Thielemans K, Gillet L, Thiry M, Belvisi MG, Louis R, Desmet C, Marichal T, Bureau F** (2016) Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest* 126:3279–3295

(170). Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B (2020) Comparative analysis of laboratory indexes of severe and nonsevere patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta* 509: 180–194

(171). **Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, Akbari M, Heydari ST, Akbari H, Nowrouzi-Sohrabi P, Ahmadizar F** (2020) Laboratory features of severe vs. nonsevere COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 25:30

(172). **Zhao L, Zhang YP, Yang X** (2020) Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy* in press

(173). **Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ** (2020) A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res* 8:37

-
- (174). **Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, Xie J, Guan W, Liang W, Ni Z, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zheng J, Zhang N, Li Y, He J, Li J, Li S, Zhong N**, Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 146:89–100
- (175). **Glickman JW, Pavel AB, Guttman-Yassky E, Miller RL** (2020). The role of circulating eosinophils o5:e0243342
- (176). **Shen C, Tan M, Song X, Zhang G, Liang J, Yu H, Wang C** (2020). Comparative analysis of early-stage clinical features between COVID-19 and influenza A H1N1 virus pneumonia. *Front Public Health* 8:206
- (177). **Ma M, Percopo CM, Sturdevant DE, Sek AC, Komarow HD, Rosenberg HF** (2019). Cytokine diversity in human peripheral blood eosinophils: profound variability of Il-16. *J Immunol* 203: 520–531
- (180). **Langer T, Favarato M, Giudici R, Bassi G, Garberi R, Villa F, Gay H, Zeduri A, Bragagnolo S, Molteni A, Beretta A, Corradin M, Moreno M, Vismara C, Perno CF, Buscema M, Grossi E, Fumagalli R** (2020) Development of machine learning models to predict RT-PCR results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in patients with influenza-like symptoms using only basic clinical data. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 28:1
- (181). **Kärre, K., Ljunggren, H. G., Piontek, G. & Kiessling, R.** (1986). Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* 319, 675–678
- (182) **Cichocki, F., Sitnicka, E. & Bryceson, Y. T.** (2014). NK cell development and function—plasticity and redundancy unleashed. *Semin. Immunol.* 26, 114–126
- (183) **Sun, J. C. & Lanier, L. L.** (2011). NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8+ T cells. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 645–657
- (184) **Lanier, L. L.** (2005). NK cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 23, 225–274
- (185) **Bryceson, Y. T., March, M. E., Ljunggren, H.-G. & Long, E. O.** (2006). Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. *Immunol. Rev.* 214, 73–91
- (186) **Ochoa, M. C. et al.** (2017). Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. *Immunol. Cell Biol.* 95, 347–355

-
- (187) **Wu, Y., Tian, Z. & Wei, H.**(2017). Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines. *Front. Immunol.* 8, 930
- (188) **Market, M. et al.**(2020) . Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell based immunotherapies. *Front. Immunol.* 11, 1512
- (189) **Wilk, A. J. et al.**(2020). A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 26, 1070–1076
- (190) **Liao, M. et al.**(2020). Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 26, 842–844
- (191) **Brownlie, D. et al.**(2021). Distinct lung-homing receptor expression and activation profiles on NK cell and T cell subsets in COVID-19 and influenza. Preprint at bioRxiv
- (192) **Bortolotti, D., Gentili, V., Rizzo, S., Rotola, A. & Rizzo, R.**(2020). SARS-CoV-2 spike 1 protein controls natural killer cell activation via the HLA-E/NKG2A pathway. *Cells* 9.
- (193) **Richard, J., Sindhu, S., Pham, T. N. Q., Belzile, J.-P. & Cohen, E. A.**(2010). HIV-1 Vpr up-regulates expression of ligands for the activating NKG2D receptor and promotes NK cell-mediated killing. *Blood* 115, 1354–1363
- (194) **Petitdemange, C. et al.**(2011). Unconventional repertoire profile is imprinted during acute chikungunya infection for natural killer cells polarization toward cytotoxicity. *PLoS Pathog.* 7, e1002268
- (195) **Gumá, M. et al.** (2006) .Human cytomegalovirus infection is associated with increased proportions of NK cells that express the CD94/NKG2C receptor in aviremic HIV-1- positive patients. *J. Infect. Dis.* 194, 38–41 (2006).
- (196) **Björkström, N. K., Svensson, A., Malmberg, K.-J., Eriksson, K. & Ljunggren, H.-G.**(2011). Characterization of natural killer cell phenotype and function during recurrent human HSV-2 infection. *PLoS ONE* 6, e27664
- (197) **Hendricks, D. W. et al.**(2014). Cutting edge: NKG2ChiCD57+ NK cells respond specifically to acute infection with cytomegalovirus and not Epstein-Barr virus. *J. Immunol.* 192, 4492–4496
- (198) **Schlums, H. et al.**(2017). Adaptive NK cells can persist in patients with GATA2 mutation depleted of stem and progenitor cells. *Blood* 129, 1927–1939
- (199) **Cichocki, F. et al.**(2018). ARID5B regulates metabolic programming in human adaptive NK cells. *J. Exp. Med.* 215, 2379–2395
- (199) **Lee, J. et al.**(2015). Epigenetic modification and antibodydependent expansion of memory-like NK cells in human cytomegalovirus-infected individuals. *Immunity* 42, 431–442

-
- (200) **Schlums, H. et al.** (2015). Cytomegalovirus infection drives adaptive epigenetic diversification of NK cells with altered signaling and effector function. *Immunity* 42, 443-456
- (201) **Ginhoux, F. et al.** (2006) Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat. Immunol.*
- (202) **Wu JT, Leung K, Leung GM.** Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395 (10225):689-697
- (203) **Hirano and Murakami.** COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* (2020).
- (204) **Shivraj Hariram Nile et al.** COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons.
- (205) **Coperchini F, et al.** The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 53 (2020) 25-32.
- (206) **Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al.** Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(4):453-455
- (207) **Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al.** Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(4):453-455.
- (208) **Cao X.** COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-270.
- (209) **Davidson S, Maini MK, Wack A.** Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interf Cytokine Res.* 2015;35(4):252-264
- (211) **Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al.** Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):181-193.
- (212) **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395 (10223):497-506.
- (213) **Marchingo JM, Sinclair LV, Howden AJ, et al.** Quantitative analysis of how myc controls T cell proteomes and metabolic pathways during T cell activation. *Elife.* 2020;9:e53725.
- (214) **Chen L, Liu HG, Liu W, et al.** [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43:E005.
- (215) **Shreya R. Savla, Kedar S. Prabhavalkar and Lokesh K. Bhatt,** Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management,
- (216) **Yang X, Yu Y, Xu J, et al.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481.

-
- (217) **Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *J Am Med Assoc.* 2012;307:2526-2533.
- (218) **Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al.** Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(1):1-6.
- (219) **Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al.** Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56.
- (220) **Hunter CA, Jones SA.** IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16(5):448-457.
- (221) **Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.** Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8 (8):959-970.
- (222) **Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al.** Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor- modified T-cell therapy. *Blood.* 2017;130(21):2295-2306
- (223) **Hussman JP.** Voies cellulaires et moléculaires du COVID-19 et points potentiels d'intervention thérapeutique. Prépublications OSF. 19 mai 2020; Web.
- (224) **Haiming W, Xiaoling X, Yonggang Z, et al.** Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>
- (225) **Hussman JP.** Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention. *OSF Preprints.* 19 May 2020; Web.
- (226) **Hirano T, Murakami M.** COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731-733.
- (227) **Moore JB, June CH.** Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474
- (228) **Olivier Meyer.** Interférons et maladies auto-immunes.
- (229) **Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM.** Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol* 2014 ; 32 : 513-545.
- (230) <https://presse.inserm.fr/covid-19-15-des-formes-graves-de-la-maladie-sexpliquent-par-des-anomalies-genetiques-et-immunologiques/40880>
- (231) **Olivier Meyer.** Interférons et maladies auto-immunes
- (232) **Michael P. Murtaugh,** « Porcine cytokines », *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 43, nos 1-3, octobre 1994, p. 37-44 (DOI 10.1016/0165-2427(94)90118-X, lire en ligne [archive], consulté le 19 avril 2020)
- (233) **Sanjiv Singh *, Anshita D., V. Ravichandiran,** MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease, *International Immunopharmacology* 101 (2021) 107598

-
- (234) **J. Lin, V. Kakkar, X. Lu**, Impact of MCP-1 in atherosclerosis, *Curr. Pharm. Des.* 20 (28) (2014) 4580-4588.
- (235) **S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B.E. Sawaya**, Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview, *J. Interferon Cytokine Res.* 29 (6) (2009) 313-326
- (236) **N. Omata, M. Yasutomi, A. Yamada, H. Iwasaki, M. Mayumi, Y. Ohshima**, Monocyte chemoattractant protein-1 selectively inhibits the acquisition of CD40 ligand-dependent IL 12-producing capacity of monocyte-derived dendritic cells and modulates Th1 immune response, *J. Immunol.* 169 (9) (2002) 4861-4866
- (237) **T. Yoshimura, M. Takahashi**, IFN- γ -mediated survival enables human neutrophils to produce MCP-1/CCL2 in response to activation by TLR ligands, *J. Immunol.* 179 (3) (2007) 1942-1949
- (238) **C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao**, Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, *Clinical Infectious Diseases: China.* (2020)
- (239) **J. Liu, S. Li, J. Liu, B. Liang, X. Wang, H. Wang, et al.**, Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients, *EBioMedicine.* 102763 (2020).
- (240) Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184:861-80
- (241) **C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao**, Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, *Clinical Infectious Diseases:*
- (242) **F. Wang, J. Nie, H. Wang, Q. Zhao, Y. Xiong, L. Deng, et al.**, Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia, *J. Infect. Dis.* 221 (11) (2020) 1762-1769. China. (2020).
- (243) **G. Chen, D. Wu, W. Guo, Y. Cao, D. Huang, H. Wang, et al.**, Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019, *J. Clin. Investig.* 130 (5) (2020).
- (244) **C. Guo, B. Li, H. Ma, X. Wang, P. Cai, Q. Yu, et al.**, Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis, *BioRxiv.* (2020).
- (245) **C. Shen, Z. Wang, F. Zhao, Y. Yang, J. Li, J. Yuan, et al.**, Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma, *JAMA* 323 (16) (2020) 1582-1589.
- (246) **R.A. Raschke, R. Garcia-Orr**, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults, *Chest* 140 (4) (2011) 933-93
- (247) **D. Mathew, J.R. Giles, A.E. Baxter, A.R. Greenplate, J.E. Wu, C. Alanio, et al.**, Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals patient heterogeneity and distinct immunotypes with implications for therapeutic interventions, *bioRxiv.* (2020).

-
- (248) **W. Wen, W. Su, H. Tang, W. Le, X. Zhang, Y. Zheng, et al.**, Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing, *Cell Discovery* 6 (1) (2020) 1-18
- (249) **Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z et al.** Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. medRxiv. 2020
- (250) . **N.M. Okba, M.A. Müller, W. Li, C. Wang, C.H. GeurtsvanKessel, V.M. Corman, et al.**, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients, *Emerg. Infect. Dis.* 26 (7) (2020)
- (251) **J. Zhao, Q. Yuan, H. Wang, W. Liu, X. Liao, Y. Su, et al.**, Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019, *Clin. Infect. Dis.* (2020).
- (252) **L. Liu, Q. Wei, Q. Lin, J. Fang, H. Wang, H. Kwok, et al.**, Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute **SARS-CoV** infection, *JCI insight.* 4 (4) (2019)
- (253) **H.M. Al-Abdely, C.M. Midgley, A.M. Alkhamis, G.R. Abedi, X. Lu, A.M. Binder, et al.**, Middle East respiratory syndrome coronavirus infection dynamics and antibody responses among clinically diverse patients, Saudi Arabia, *Emerg. Infect. Dis.* 25 (4) (2019) 753.
- (254) **Lee Y-L, Liao C-H, Liu P-Y, Cheng C-Y, Chung M-Y, Liu C-E et al.** Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *The Journal of Infection.* 2020.
- (255) **E.J. Yager**, Antibody-dependent enhancement and COVID-19: moving toward acquittal, *Clinical Immunology (Orlando, Fla).* 217 (2020) 108496.
- (256) **B. Zhang, X. Zhou, C. Zhu, Y. Song, F. Feng, Y. Qiu, et al.**, Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19, *Frontiers in molecular biosciences.* 7 (2020) 157.
- (257) **W.-D. Liu, S.-Y. Chang, J.-T. Wang, M.-J. Tsai, C.-C. Hung, C.-L. Hsu, et al.**, Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19, *The Journal of infection* (2020)
- (258) **Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al.** Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26 : 845-8. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- (259) **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al.** Estimates of the severity of coronavirus disease a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2019 ; 2020(20): 669-677. [Google Scholar]
- (260) **Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al.** IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 2020 ,24. Du Z, Zhu F, Guo F, et al. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25820. [GoogleScholar]
- (261) **Wu J, Liang B, Chen C, et al.** SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Infect Dis (except HIV/AIDS)*

2020.. [Google Scholar]

-
- (262) WHO Coronavirus disease (COVID 2019) situation reports. World Health Organization.[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel coronavirus 2019/situation repor.](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports) Accessed 23 Mar 2021
- (263) **Alessandro Sette**^{1,2} and Shane Crotty^{1,2},2021, Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID- 19
- (264) **Amal Hasan 1 Ebaa Al-Ozairi 2,3 Zahraa Al -Baqsumi 1 Rasheed Ahmad 1 Fahd Al-Mulla**,(2021), Cellular and Humoral Immune Responses in Covid-19 and Immunotherapeutic Approaches.
- (265) **Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al.** Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26 : 845-8. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar].
- (266) **Wang L, Zhao J, Nguyen LNT, Adkins JL, Schank M, Khanal S et al** (2021) Blockade of SARS-CoV- 2 spike protein-mediated cell-cell fusion using COVID-19 convalescent plasma. *Sci Rep* .
- (270) **Li T, Qiu Z, Zhang L, et al.**(2004). Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*; 189:648–51.
- (271) **Chen N, Zhou M, Dong X, et al.**(2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*; 395:507–13.
- (272) **Wang D, Hu B, Hu C, et al.**(202). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China.
- (273) **He Z, Zhao C, Dong Q, et al.** (2005). Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 9:323–30
- (274) **Cui W, Fan Y, Wu W, Zhang F, Wang JY, Ni AP.**(2003). Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*; 37:857–9.
- (275) **Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al.**(2013). Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*; 13:752–61.
- (276) **Wong RS, Wu A, To KF, et al.**(2003). Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*; 326:1358–62.
- (277) **Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al.**(2003). SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* ; 361:1319–25.

-
- (278) **Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al.**(2020). T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. *J Infect Dis*;222:198–202.
- (279) **Qin C, Zhou L, Hu Z, et al.**(2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* ;71:762–768.
- (280) **Chen G, Wu D, Guo W, et al.**(2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130:2620–2629.
- (281) **Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, and Zhang W.**(2020) . Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID19. *Viral Immunol*
- (283) Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Status of COVID-19 in Korea. Available at:http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do?brdId=1&brdGubun=11&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=. Accessed 29 May 2020.
- (284) The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-22.
- (285) tatistics Korea. Cause-of-death statistics in 2018. Available at: <https://kostat.go.kr/portal/korea/kornw/1/1/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=377606&pageNo=18&rowNum=10&navCount=10&currPg=&searchInfo=&sTarget=title&sTxt=>. Accessed 29 May 2020.
- 288:**Jalili M, Payandemehr P, Saghaei A:** Characteristics and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 in Iran: A National Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020; M20–2911. PubMed Abstract | Publisher Full Text | Free Full Text Kemenkes RI: Hasil Utama Riskesdas 2018. 2019.
- 289 Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; 368. DOI:10.1136/bmj.m1198.
- (290) **B. El Boussadani , C. Benajiba , A. Aajal , A. Ait Brik , O. Ammour , J. El Hangouch , O. Oussama , B. Oussama , N. Tahiri , Z. Raissuni ,** **Pandémie COVID-19 : impact sur le systeme cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020**
- (291) **Paquot N, RadeRmeckeR RP, COVID-19 et diabète, Rev Med lieg 2020**
- (292). **André J. Scheen, Obésité et COVID-19 : le choc fatal entre deux pandémies, 30 May 2020**

(293) Alexandre Cinaud, Emmanuel Sorbets , et Jacques Blacher , Hypertension artérielle et COVID-19, 12 août 2020.

(294) Liu H, Liu F, Li J, et al. 2020Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect.*

(295). Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, Xie J, Guan W, Liang W, Ni Z, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zheng J, Zhang N, Li Y, He J, Li J, Li S, Zhong N, 2020 Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 146:89–100.

Année universitaire : 2021-2022	Présenté par : CHAABI MARWA HADDAD IBTISSEM BOUHZAM AMANI
Etude de profil immunitaire des patients Algériens atteints de COVID 19 et de syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) dans la région de Constantine	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en <i>Immunologie Moléculaire et Cellulaire</i>	
<p>La COVID 19 est une maladie contagieuse causée par un virus de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Il constitue une urgence sanitaire mondiale et nationale. L'évolution de la maladie et l'échec de la réponse immunitaire à résoudre ce problème ont été en premier lieu des études et des travaux des scientifiques et chercheurs au cours de cette pandémie. Le but de ce travail est d'étudier le profil immunitaire chez les patients Algériennes atteints de la forme la plus grave des patients atteints de COVID 19 (SDRA).</p> <p>Il s'agit d'une étude porté sur 130 patients atteints de COVID 19(SDRA) admis au service de réanimation CHU Dr benbadis à Constantine, entre la période de juin 2021 et de Mars 2022. La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers des malades hospitalisés.</p> <p>la médiane d'âge de la population a été entre 40-60 ans avec une dominance féminine légère 57%, la durée médiane d'hospitalisation a été 7 jours avec un maximum de 30 jours et un minimum de 1jour. la majorité des patients dans ce travail présentent des comorbidités dont les plus fréquentes: l'HTA (63%), le diabète (19%), La cardiopathie (6%), l'hyperthyroïdie(6%) et l'asthme (2%). Le taux de mortalité a été très élevé dans cette étude 91% ce qui est associé fortement avec un déséquilibre immunitaire remarqué :une hyperleucocytose à PNN (65%), une lymphopénie (65%), une neutrophilie (71%), une basocytopenié (58%), une éosinopénié (58%). Une Monocytose (30%).</p> <p>Ce travail pourrait être une étude initiative pour expliquer la réponse immunitaire non contrôlé et la dériveté des manifestations clinique des patients Algérienne atteints de COVID 19.</p>	
Mots-clefs : SARS-COV-2, COVID 19, SDRA. La réponse immunitaire. Immunité innées. immunité spécifique	
Laboratoires de recherche : CRSP Centre de recherches en sciences pharmaceutiques	
<p>Encadreur : Otmani Khawla (MRB- CRSP).</p> <p>Examineur 1 : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p> <p>Examineur 2 : ARIBI Bouthaina (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	