

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : *immunologie moléculaire et cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

La COVID-19 et le stress oxydatif

Présenté par : BAHA Imene
SAHBI Hadia

Le 29/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : MACHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-encadreur : EL OUAER Ibtissem (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : ARIBI Boutheina (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : MESSAOUDI Saber (MCB-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 – 2022**

Remerciement

Nous remercions dieu le tous puissant et miséricordieux de nous avoir donnée la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à remercier toute l'équipe pédagogique de la Faculté de sciences de la nature et de vie, Département de biologie animale de l'Université frères Mentouri Constantine 1 pour nous avoir formés durant notre parcours universitaire.

D'une manière très particulière, nous adressons nos plus vifs remerciements à notre Encadrant Madame MACHATI Chahinez, avec qui nous avons eu l'honneur de travailler, pour sa bienveillance, son soutien, son assistance, et tous les efforts qu'elle a consacrés pour l'accomplissement de ce travail. Elle nous a Cerné avec ses encouragements et ses précieux conseils.

Nous tenons également à exprimer nos plus profonds remerciements à notre Co-encadreur madame El OUAR Itisseme pour son aide et son soutien moral, sa patience et ses encouragements.

Merci de nous avoir aidées à réaliser notre travail au niveau du centre de recherche en sciences pharmaceutiques CRSP

Nous tenons aussi à remercier Mr MESSAOUDI Saber, et Mme ARIBI Boutheina de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir étudier notre thèse ainsi que pour les remarques que vous nous adresserez afin d'améliorer notre travail, ainsi que tout le personnel de cette université. Nous remercions aussi tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour.

A ma très chère mère Fatima Benhocine, mon très chère père Sahbi Zine,

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit.

Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été mes sources de force pour affronter les différents obstacles.

A mes amours frères Mohamed Ali et Bilal.

A mes très chères amies Attatra Chahrazed, Baha Imene et Gourmit Aadra.

A tous les personnes de ma grande famille.

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

Hadia

Je tiens à remercier mes chers parents, Nedjib et Nadira d'avoir toujours été là pour moi de m'avoir encouragé et soutenue dans tous mes moments ainsi que ma sœur Keltoum et mes deux frères Med Farid et Adel je ne vous remercierai jamais assez vous m'avez appris à avoir confiance en moi

Je tiens à remercier tous mes enseignants surtout ceux de mon cursus en master car j'ai eu l'honneur de travailler avec vous en tant que déléguée de la promo et j'ai beaucoup appris auprès de vous je vous suis reconnaissante pour tous et je remercie aussi madame Nesrine pour tous ses efforts

*Je remercie tous mes collègues pour ces dernières années passé ensemble merci pour tout les moments de bonheur merci de m'avoir toujours fait confiance c'est en partie grâce à vous que je suis celle que je suis aujourd'hui et je remercie surtout mon amie **SABI Hadia, DIB Ines, Ines Z., Fatima K., KANTHER B et RAMA S.***

*Enfin je tiens à remercier mes meilleures amies, mes sœurs de cœur **RAMA, LINA, SARAH** merci d'avoir toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments merci de m'avoir soutenue dans toutes mes décisions, de m'avoir encouragé dans chaque pas vous êtes la source de mon bonheur vous êtes la famille que j'ai choisie et que je voudrais changer pour rien au monde. Merci de faire partie de ma vie*

Imene

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Introduction	1

Chapitre 1: La COVID-19

1. Définition	2
2. Structure du virus	2
2.1. SPIKA pointe S	2
2.2. Enveloppe E.....	3
2.3 Matrice – membrane M	3
2.4 Nucléocapside N.....	3
3. La structure du génome virale.....	4
4. cycle de vie du COVID	5
4.1 La pénétration du virus.....	5
4.2 Phase de réplication.....	6
4.3 Phase inflammatoire.....	7
5. Les formes de la COVID.....	8
❖ 5.1 Type grippale sans fièvre	8
❖ 5.2 Types grippale avec fièvre.....	8
❖ 5.3 Type gastro-intestinale	8
❖ 5.4 Type fatigue	8
❖ 5.5 Type confusion	8
❖ 5.6 Type abdominale et respiratoire	8
6. Diagnostic	8
7. Le traitement	8

Chapitre 2: Les radicaux libres, stress oxydatif et le système antioxydant

Stress oxydant	10
I. Radical libre	11
2. Les types de radicaux libres.....	11
2.1 Les espèces réactives de l'oxygène.....	12
2.1.1 radicaux super oxyde $O_2^{\cdot -}$	12
2.1.2 Radicaux hydroxyle OH^{\cdot}	12
2.2 Les espèces réactives azotés	12
2.2.1 Monoxyde d'azote NO.....	12
II. Stress oxydant	12
1. Définition.....	12
III. Système antioxydant	13
1. Définition	13
2. Les types du système antioxydant.....	13
2.1. Système antioxydant enzymatique.....	13

2.1.1	
Catalase.....	13
2.1.2 Glutathion peroxydase	13
2.1.3 Super oxyde dismutase	13
2.1.4 Thiorédoxine.....	13
2.2. Système antioxydant non enzymatique	14
2.2.1 Vitamine E et C	14
2.2.2 Le glutathion	14

Partie pratique

1 Patients et méthodes	15
2. Matériel et méthodes	15
2.1 Matériel	15
3. Solutions	15
3.1 Glutathion	15
3.1.1 Principe	15
3.1.2 Préparation des échantillons	16
3.2 BBC.....	17
3.2.1 Principe	17
3.2.2 Préparation des échantillons.....	17
3.3 GST.....	18
3.3.1 Principe	18
3.3.2 Préparation des échantillons.....	18

Résultats et discussions

1 Etude épidémiologique.....	19
1.1 Répartition des patients selon le sexe	19
1.2 Répartition des patients selon l'âge.....	19
1.3. Le taux de létalité.....	20
1.4 Répartition des patients selon le type de traitement.....	21
1.4.1 Répartition des patients selon le type d'anti-inflammatoire.....	22
1.4.2 Répartition des patients selon le type d'agents antithrombotique.....	22
1.4.3 Répartition des patients selon le type d'antibiotique.....	23
1.5 Répartition des patients selon les analyses biochimique effectuées par les patients.....	24
1.6 Répartition des patients selon la FNS	25
1.7 Saturation O ₂	26
2. Evaluation des paramètres de stress oxydative chez les patients COVID19.....	26
2.1 Taux de glutathion chez les patients COVID19.....	26
2.2 Activité enzymatique de GST chez les patients COVID19.....	27
Conclusion	28
Références bibliographiques	29
Résumés	32

Liste des abréviations

ACE2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

BBC : Bleu Brillant de Coomassie.

CDNB : dérivés d'isothiocyanates hydro peroxydes(1-chloro-2.4-dinitrobenzène).

CRP : protéine C réactive.

DTNB : réactif d'Ellman (5,5-dithio-bis-(acide2-nitrobanzoïque).

EOA : espèces oxygénés actives.

ENR : espèces reactives azotés.

ERO : espèces réactives de l'oxygene.

FNS : numérotation formule sanguine.

GPX : glutathion peroxydase.

GSH : glutathion réduit sublingual.

GSSH : glutathion oxydé.

GST: Glutathion S Transférase.

Nsp: non structural protein.

ORF: open reading frame.

Pp1a-Pp1ab: poly protéines 1a et 1ab.

RdRp: protease et ARN polymerase ARN dependent.

ROS: reactives oxygene specie.

SH: groupement Thiol.

SO: stress oxidative.

SOD : super oxyde dismutase.

TMPRSS2 : protease à serine transmembranaire 2

TRX : Thiorédoxine.

Liste des figures

Figure 01 : structure du virus	4
Figure 02 : représentation schématique d'un génome de corona virus.....	4
Figure 03 : cycle de réplication du SARS-COV.....	7
Figure 04 : Les origines de stress oxydatif	10
Figure 05 : échantillons de différents patients du DTNB	16
Figure 06 : échantillons de différents patients du BBC	17
Figure 07 : échantillons de différents patients du GST	18
Figure 08 : répartition des patients selon le sexe.....	19
Figure 09 : répartition des patients selon leurs age	19
Figure 10 : répartition des patients selon le taux de létalité.....	20
Figure 11 : répartition des patients selon leurs traitement	21
Figure 12 : répartition des patients selon les anti-inflammatoires	22
Figure 13 : répartition des agents antithrombotiques	22
Figure 14 : répartition selon les antibiotiques	23
Figure 15 : répartition des patients selon leurs test biochimie.....	24
Figure 16 : répartition des patients selon leurs FNS	25
Figure 17 : état de la saturation O ₂ des patients.....	26
Figure 18 : résultats Glutathion	26
Figure 19 : résultats GST	27

Liste des tableaux

Tableau 1 : réactives et précurseurs des radicaux.	12
--	----

Introduction

La maladie à corona virus 2019 ou COVID-19 est une maladie infectieuse émergente provoquée par le virus SARS-CoV 2, un nouveau coronavirus (CoV) humain, responsable d'une épidémie mondiale ayant débuté en décembre 2019 en chine centrale (WUHAN). Le 12 mars 2020, l'OMS a déclaré la COVID-19 comme une pandémie **(Wee, 2020)**.

Le virus SARS-Cov 2 affecte principalement le système respiratoire, bien que d'autres systèmes, sont également impliqués **(Huang et al, 2020)**. Il peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle **(Liu et al, 2020)**.

L'Algérie, comme le monde entier, a déclaré le premier patient atteint de cette virose le 25 février 2020. Depuis lors, l'épidémie en Algérie a causé plus de 26 6000 cas et plus de 6500 décès **(Worldometer, 2022)**.

Quand à la ville de Constantine enregistre de chiffres effrayants depuis le début de la pandémie où un quart des cas de corona à l'échelle nationale se trouvaient dans cette ville pour devenir un foyer avec plus de 10 300 cas **(Worldometer, 2022)**.

Une grande association entre les éléments pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les différentes maladies pulmonaires, y compris l'infection à coronavirus qui est associée à l'inflammation et au stress oxydatif.

Le stress oxydatif généré entraîne des dommages à l'acide nucléique associés à des mutations virales, qui pourraient potentiellement réduire l'efficacité de la gestion du COVID-19, y compris l'approche vaccinale **(Richie et al, 2017)**.

Les thérapies antivirales contre les coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère étant rares, la connaissance des composés antioxydants et des voies d'oxydation pertinentes peut être importante pour comprendre la pathogenèse virale et identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques **(Fernandes, I et al , 2020)**.

Notre objectif au cours de cette étude est de déterminer les facteurs épidémiologiques de la COVID-19 dans la région de Constantine et de trouver une relation entre la COVID-19 et le stress oxydatif et la preuve qu'il ya vraiment ce qui les rassemble.

CHAPITRE 1 :

LA COVID

1. Définition

La maladie à corona virus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse due au virus SARS-COV-2, touchant plusieurs organes. C'est une pathologie beaucoup plus bénigne même si des formes graves exceptionnelles ont été rapportées.

Le virus SARS-COV-2 utilise la machinerie moléculaire des cellules pour sa multiplication (**Bencheikh, 2020**).

Les formes les plus sévères sont associées à un âge avancé, sexe masculin, l'existence de particularité métabolique tel que le diabète, l'hypertension et l'obésité (**Couvreur et al, 2021**).

2. Structure de virus

Les corona virus sont des virus enveloppés, plutôt sphériques de diamètre de 100 à 160nm, dont le génome est constitué d'un ARN monocaténaire avec une polarité positive, appartenant à la famille des *Coronaviridae*. Ils ont la forme d'une couronne avec un poids moléculaire de 29.9Kb, résultant de la présence de grandes 5 glycoprotéines enchâssées dans l'enveloppe phospholipidique qui a un rôle protecteur pour le virus (**Bonny et al, 2020**).

2.1. La protéine Spike

La protéine Spike (ou protéine S), formée de 2 sous unités S1 et S2, des coronavirus facilite l'entrée virale dans la cellule cible. L'endocytose dépend de la liaison de l'unité de surface S1 à un récepteur cellulaire, ce qui facilite son attachement à la cellule visée. L'unité S2 permet la fusion du virus à la membrane cellulaire ce qui facilite la fusion membranaire entre le virus et la cellule hôte. Les protéines sont attaquées en neutralisant les anticorps de l'hôte (**Hoffmann, 2020**).

Le récepteur cellulaire utilisé chez l'homme pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 est le ACE2 ou enzyme de conversion de l'angiotensine 2. L'ACE2 est une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7, nécessaire à l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules de l'hôte [(**Wang, 2020**), (**Wiersinga, 2020**)]. La protéase serine transmembranaire de type 2 (TMPRSS2) dans la cellule hôte, facilite l'endocytose virale en clivant ACE2 et en activant la protéine S du SARS-CoV-2, ce qui déclenche l'entrée du virus dans la cellule hôte (**Wiersinga, 2020**).

2.2. La protéine E

C'est une petite protéine de 8 à 12 kDa, elle est la moins abondante des protéines de l'enveloppe virale, mais elle n'est pourtant pas la moins importante. Elle se compose en N-terminal d'un court ectodomaine hydrophile, d'un long et unique domaine transmembranaire et d'un segment hydrophile en C-terminal, formant l'endodomaine.

La découverte d'une activité de canal ionique suggère que cette protéine intervient dans la sécrétion des nouveaux virions. Cette protéine semble également être indispensable à l'assemblage de l'enveloppe virale. En effet, plusieurs études ont montré que la protéine E, ainsi que la protéine M, étaient nécessaires pour produire des particules sous-virales (**Juckel, 2020**).

2.3 La matrice membrane M

C'est la protéine structurale la plus abondante des protéines. Elle est de 25 à 35kDa, elle possède au moins un site de glycosylation (O- ou N-glycosylation selon le genre du virus) localisé au niveau d'un très court ectodomaine. Ce domaine est suivi de trois domaines transmembranaires, eux-mêmes suivis d'une longue séquence C-terminale qui représente plus la moitié de la protéine (**Juckel, 2020**).

La protéine M est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales, en raison des diverses interactions intermoléculaires qu'elle présente avec les autres protéines (MS, ME, MN, MM), les interactions MM et ME étant les plus importantes pour l'assemblage (**Juckel, 2020**).

2.4 La nucléocapside N

La protéine de nucléocapside (N) est une phosphoprotéine de 43-50 kDa associée à l'ARN génomique pour former la nucléocapside hélicoïdale (**De Haan, 2005**)

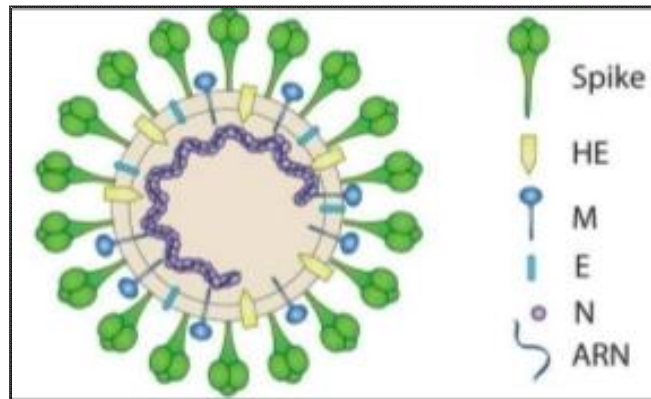


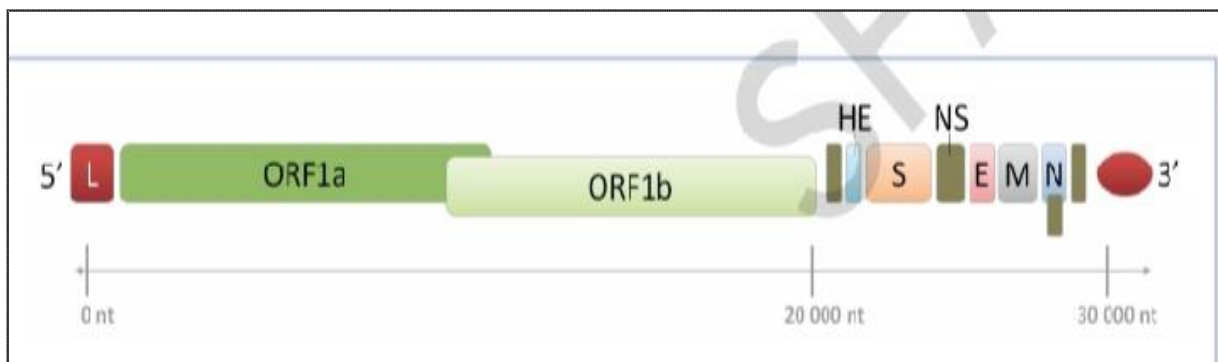
Figure 01 : Structure du virus SARS-Cov 2 (Bonny et al, 2020).

ARN, acide ribonucléique ; E, protéine d'enveloppe ; HE, hémagglutinine ; M, protéine de membrane ; N, protéine de nucléocapside ; SPIK, spicule.

3. La structure de génome virale

Le génome de corona virus est d'environ 30Kb, composé d'ARN simple brin linéaire non segmenté. Il est composé de deux régions non codantes, 5' et 3'. La partie codante est divisée en plusieurs section, les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions qui se chevauchent dans le cadre de lecture ouvert ; ORF 1a et ORF 1b, qui codent pour le complexe de répllication/transcription, y compris le gène de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) qui code pour l'ARN polymérase dépendante de l'ARN.

Le dernier tiers du génome code pour les protéines structurales (S , E, N et M) et des protéines non structurale indispensables à la répllication virale (Couvreur, 2021).



**Figure 02 : représentation schématique d'un génome de corona virus
ORF, open Reading frame (Couvreur, 2021).**

4. Le cycle de réplication de COVID-19 et la pathogenèse

4.1 La pénétration dans la cellule hôte

L'entrée du virus regroupe toutes les étapes allant de son contact avec la cellule hôte jusqu'à la libération de son génome à l'intérieur de la cellule. La capacité des coronavirus, comme pour les autres virus, à entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance d'un récepteur que celle-ci exprime à sa surface. Dans le cas des coronavirus, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire. Dans le cas des virus SARS-CoV et SARS-CoV-2, la protéine S utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) traduit, entre autres, à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocytes de type II et des macrophages alvéolaires. ACE2 est aussi manifesté par les cellules endothéliales vasculaires du cœur, et intervient dans la régulation de la pression sanguine, ce qui pourrait expliquer le plus haut risque des personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension, en cas de COVID- 19 (Mercadier, 2003).

Ainsi, pour délivrer son génome, le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane de la cellule cible. Pour assurer le succès de l'infection, cette fusion nécessite d'être finement orchestrée, avec, tout d'abord, la délivrance d'un signal d'activation donné au virus. La fusion est ainsi initiée à la suite d'importants réarrangements conformationnels de la protéine S qui résultent de son clivage protéolytique par des protéases de la cellule cible. La protéine S est une protéine de fusion de type I. Elle présente un peptide (dit peptide de fusion) qui, au cours des réarrangements conformationnels de la protéine, est inséré dans la membrane de la cellule cible. Les modifications conformationnelles de la protéine qui s'ensuivent permettent alors le rapprochement et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, ce qui provoque la formation d'un pore par lequel la nucléocapside, contenant le génome viral, est absorbée dans le cytoplasme de la cellule (Millet, 2015).

Ces modifications de la protéine S sont essentielles pour exposer le peptide de fusion ; les coronavirus utilisent différentes protéases cellulaires pour réaliser ces modifications, multipliant ainsi les possibilités d'activation de la fusion pour garantir la réussite de l'infection. Selon la protéase utilisée, deux voies d'entrée s'offrent au virus. Si certaines protéases sont exprimées à la membrane de la cellule, comme la protéase TMPRSS2 (*sérine protéase transmembranaire 2*), la fusion sera réalisée directement à la surface de la cellule. Mais en l'absence de telles protéases, le virus sera internalisé dans le cytoplasme par endocytose. L'activation de la fusion entre le virus et l'endosome (la vésicule d'endocytose)

qui le contient fera alors intervenir les protéases endosomales, comme les cathepsines ou la Furine (Millet, 2015).

4.2 La phase de réplication

La fusion aboutit finalement à la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme de la cellule infectée. Cet ARN servira de matrice, en utilisant la machinerie de traduction de la cellule, pour synthétiser les deux poly protéines pp1a et pp1ab qui formeront le complexe réplacase-transcriptase après leur maturation (Hagemeijer, 2012).

Pp1a code les protéines nsp1 à nsp11, et pp1ab, les protéines nsp1 à nsp16. Ces deux poly protéines sont clivées grâce aux activités protéasiques de deux protéines différentes, nsp3 et nsp5, produites par auto clivage. Nsp3 clive les jonctions nsp1-2, nsp2-3 et nsp3-4, tandis que nsp5 clive toutes les jonctions des protéines suivantes.

Le complexe réplacase-transcriptase initie ensuite les étapes de réplication successives de l'ARN génomique. Les réplicons ainsi constitués seront encapsulés dans les futurs virions. Le complexe réalise également la transcription de l'ensemble des ORF codant les protéines structurales et accessoires, sous la forme d'ARN messagers (ARNm) dits « sous-génomiques ». Le complexe réplacase-transcriptase est ancré dans un réseau membranaire de la cellule infectée, appelé réseau vésiculo-membranaire, qui est dérivé de son réticulum endoplasmique et qui forme des « usines » d'amplification virale (Hagemeijer, 2012). Ce réseau est probablement important pour intégrer les éléments viraux et cellulaires nécessaires à la réplication du virus, mais aussi pour créer un environnement protecteur contre les défenses intracellulaires de l'hôte (Hagemeijer, 2012).

La réplication de l'ARN génomique repose sur la synthèse initiale d'un ARN intermédiaire négatif qui sert ensuite de matrice pour la synthèse des ARN génomiques de pleine longueur. Cette synthèse intermédiaire est réalisée par nsp12, une polymérase à ARN dépendante de l'ARN. Contrairement à la réplication de l'ARN génomique qui est un processus de synthèse continu, le mécanisme de transcription est discontinu et caractéristique des Nidovirus. Il s'agit de la synthèse d'ARN sous-génomiques qui codent les protéines accessoires et structurales (Hagemeijer, 2012).

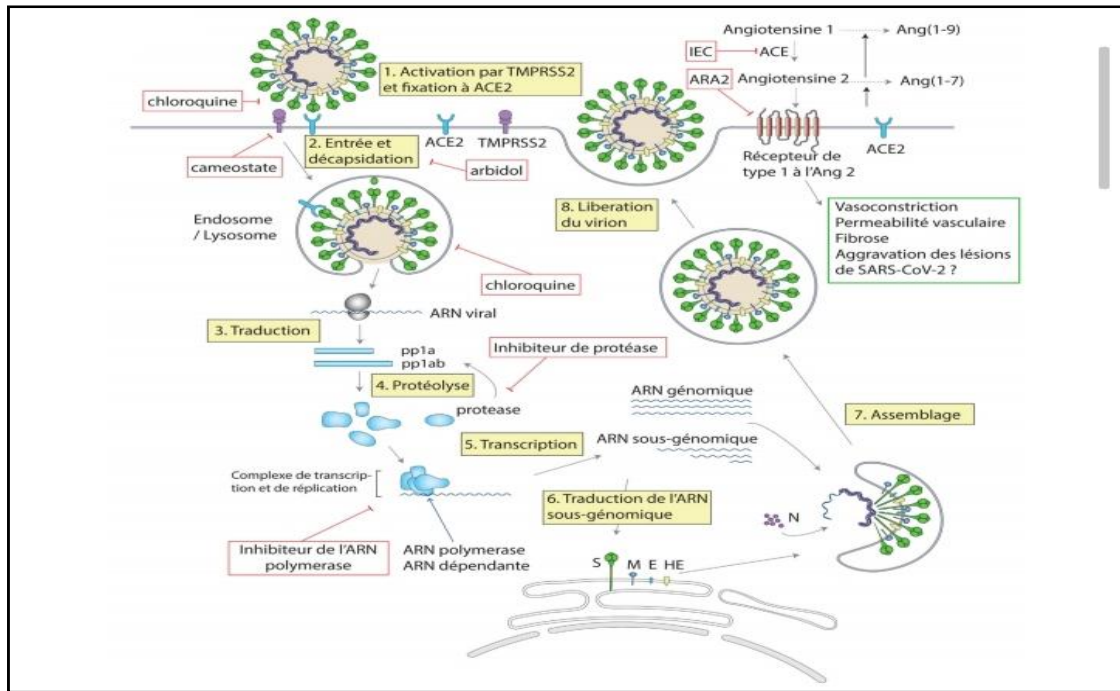


Figure 3 : cycle de réplication du SARS-COV (Bonny et al, 2020).

ACE2, angiotensine-convertine Enzyme 2 ; TMPRSS2, transmembrane protease serine 2.

4.3 La phase inflammatoire

L'infection déclenche rapidement la production des cytokines inflammatoire associées à l'inflammation IL-6, IL-8, IL-10, ainsi que TNF- α . Pendant la COVID, la production de cytokines peut devenir anormalement élevées et entraine une inflammation excessive. Ce phénomène est associé à une réponse immunitaire incontrôlée, notamment au niveau des poumons. Il survient principalement au cours de la deuxième semaine de symptômes. C'est le principal mécanisme des formes graves de COVID (Boechat, 2021).

Cette dérégulation immunitaire peut être impliquée dans une phase d'immunosuppression qui suivrait la phase pro-inflammatoire (tempête de cytokine) et s'accompagnerait d'une lymphopénie périphérique et d'un risque élevé d'infections bactériennes secondaire l'augmentation, ainsi que l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'apoptose des cellules pulmonaires et endothéliales infectées (Li H et al, 2020).

5. Les formes de la COVID-19

- ❖ **5.1 Type grippale sans fièvres** : maux de tête, perte d'odorat, toux, maux de gorge et pas de fièvre.
- ❖ **5.2 Type grippale avec fièvre** : similaire à la première forme, plus une perte de l'appétit et de la fièvre.
- ❖ **5.3 Type gastro-intestinal** : diarrhée, perte d'appétit, maux de tête et de gorge, douleurs thoraciques, pas de toux.
- ❖ **5.4 Type à fatigue** : C'est la forme la plus grave avec la fatigue, maux de tête, toux douleurs thoracique perte d'odorat.
- ❖ **5.5 Type confusion** : les symptômes sont similaires au quatrième groupe.
- ❖ **5.6 Type abdominal et respiratoire** : c'est la forme la plus grave, avec des maux de tête, fièvre, perte d'odorat et d'appétit, toux, mal de gorge, du thorax, d'abdominale et musculaires en plus de la confusion et la fatigue (**Hu, 2021**).

6. Diagnostic

Dès avril 2003, l'hypothèse qu'un coronavirus serait l'agent infectieux responsable du SRAS était proposé par trois équipes différentes ayant utilisé des approches expérimentales similaires. Après infection de cellules en culture par des prélèvements issus de cas avérés de SRAS, l'observation en microscopie électronique des cellules infectées suggérait la présence d'un coronavirus. L'amplification par RT-PCR aléatoire, puis le séquençage d'un fragment d'ADN spécifique des cellules infectées a confirmé l'appartenance du virus isolé au groupe des coronavirus (**Poutanen, 2003**). L'ARN de ce virus est présent dans les différents types de prélèvements analysés (sécrétions respiratoires, urine, selles et biopsies) pour la plupart des patients étudiés. On observe également la présence d'anticorps contre ce nouveau virus chez les patients infectés. La disponibilité de la séquence complète du virus va permettre d'affiner les analyses par RT-PCR qui sont pour l'instant les seuls outils diagnostiques fiables et rapides, dans l'attente du développement éventuel d'anticorps sensibles et spécifiques [(**Drosten, 2003**), (**Ksiazek, 2003**)].

7. Le traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral spécifique homologué pour les infections par le SARS-CoV-2, et l'objectif principal en milieu clinique reste la réduction des signes cliniques et la fourniture de soins de soutien. Il faudra probablement plusieurs années pour développer et évaluer les médicaments spécifiques pour traiter le nouveau coronavirus.

Compte tenu de l'urgence de la demande clinique, de nombreux médicaments sont approuvés pour être utilisés dans le cadre d'essais cliniques contre l'infection par le SARS-CoV-2, tels que le lopinavir/ritonavir, l'arbidol, l'interféron-alpha, le favipiravir, le phosphate de chloroquine, le darunavir/cobicistat, l'oseltamivir et la méthylprednisolone [(Zhang, 2020), (Cao, 2020)].

Le remdesivir, l'agent antiviral, a été conçu contre l'infection par le virus Ebola et a montré une activité antivirale à large spectre contre plusieurs virus à ARN (Mulangu et al, 2019). L'hydroxychloroquine en association avec l'azythromycine et la chloroquine ont montré aussi leurs efficacités chez les patients atteints de COVID-19 en Chine et en France [(Savarino et al, 2006), (Liu J et al, 2020)].

Chapitre 2 :
Les radicaux libres, le stress oxydatif et le
système antioxydant

Le stress oxydant (SO)

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre entre la formation de radicaux libres et la défense antioxydant de l'organisme.

Les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle important en tant que second messenger dans de nombreuses cascades de signaux intracellulaires, visant à maintenir l'homéostasie de la cellule (**Burton et Jauniaux, 2011**). Ils peuvent également provenir de sources externes, et lorsque trop de radicaux libres externes sont fournis, ils provoqueront un déséquilibre (**Gutteridge, 1993**).

Pas seulement notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des EOA (Espèces Oxygénées Activées) dans notre organisme. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies comme les cancers ou les maladies cardio-vasculaires et principalement les maladies respiratoires.

L'origine de SO est un ensemble de facteurs externes (exposition prolongée aux UV, pollution, pesticides, infection); mode de vie (tabac, alcool, alimentation déséquilibrée, sport intense, stress, fatigue); une déficience nutritionnelle en un ou plusieurs antioxydants comme les vitamines et les oligoéléments qui vont favoriser la formation de radicaux libres dans nos cellules. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils peuvent être utilisés dans les organismes à des doses raisonnables, mais la production deviendra excessive ou causée par des phénomènes toxiques externes, et le corps humain devra se protéger de ces effets excessifs grâce à différents systèmes antioxydants (**Favier, 2003**).

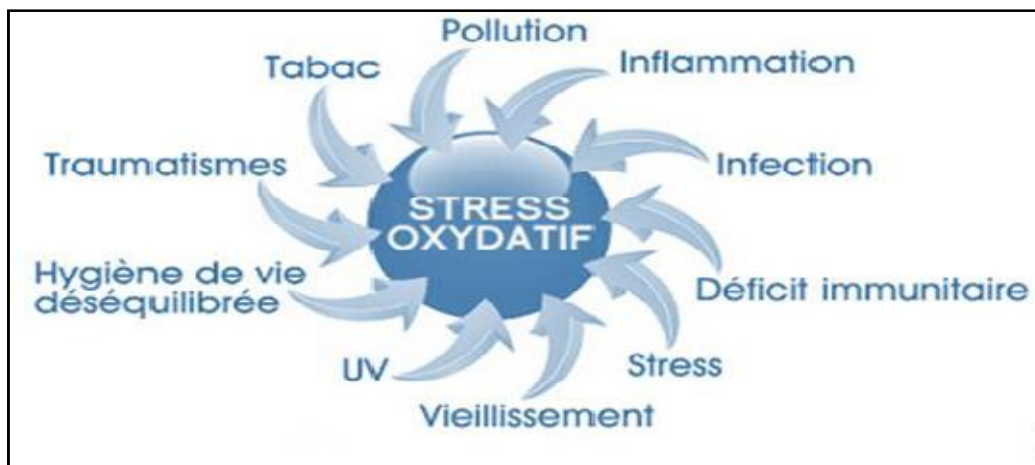


Figure 4 : Les origines de stress oxydatif (Favier, 2003).

□. Les radicaux libres

1. Définition

Un radical libre est une espèce chimique instable, contenant un électron non apparié extrêmement instable. Il peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron.

Les radicaux libres peuvent être générés à partir de nombreux éléments, mais dans les systèmes biologiques, ce sont ceux qui impliquent l'oxygène et l'azote qui sont les plus importants. Leur durée de vie est généralement très courte.

Cette première réaction conduit généralement à la formation en chaîne de nouveaux radicaux. Ceci explique que la production d'un premier radical libre va causer d'importantes lésions dans une cellule (**Gutierrez-Salinas J et al, 2014**).

2. Les types des radicaux libres

Ils peuvent se former dans les cellules, il est recommandé de distinguer un ensemble limité de composés de radicaux libres, ces composés jouent un rôle particulier en physiologie, que nous appelons les radicaux libres primaires. D'autres radicaux libres sont appelés radicaux libres secondaires, qui sont formés par la réaction de ces radicaux libres primaires sur des composés biochimiques cellulaires. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l' $O_2^{\cdot-}$ et l' OH^{\cdot} , ou NO. D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l' O_2 , le H_2O_2 ou le $ONOOH$, ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (Tableau 1) (**Favier, 2003**).

Tableau 1: réactives et précurseurs de radicaux (Favier, 2003).

ROS	Formule chimique
Radical anion superoxyde	$-O_2^\circ$
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂
Trioxigène moléculaire (l'ozone)	O ₃
Oxygène singulet	1O ₂
Radical hydroxyle	OH $^\circ$
Radical hydroperoxyde	HOO $^\circ$
Radical peroxyde	ROO $^\circ$
Peroxyde et hydroperoxyde	ROOR ² et ROOH
Radical alkoxyde	RO $^\circ$
Radical oxyde nitrique	$^\circ$ NO
Hypochlorite	ONOO $^\circ$
Peroxynitrite	ClO-

2.1 Les espèces réactives oxygénés (ERO)

2.1.1. Radicaux super oxyde O₂⁻

Ils sont produits lors de réactions métaboliques cellulaires, soit par auto-oxydation, soit par l'action d'enzyme telles que les oxydases. Dans notre organisme, le radical super oxyde est le principal agent dans l'action bactéricide des phagocytes, mais il peut également être un médiateur nuisible de l'inflammation et contribuer à endommager les tissus normaux du corps (Gutierrez-Salinas J et al, 2014).

2.1.2. Radicaux hydroxyles OH-

Ils se forment lors de différents réactions chimiques cellulaires impliquant l'hydrogène. ce sont les radicaux les plus réactifs étant parmi les principaux médiateurs impliqués dans l'endommages des cellules (Gutierrez-Salinas J et al, 2014).

2.2 Les espèces réactives azotées (ERN)

2.2.1. Monoxyde d'azote NO

C'est un radical très diffusible, liposoluble et dont la durée de vie est courte. Il favorise la défense immunitaire, ce qui fait de lui un radical libre très important dans l'organisme (Gutierrez-Salinas J et al, 2014).

□. Le stress oxydant

1. définition

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre production d'espèces réactives de l'oxygène ERO et le système antioxydant d'un organisme. Il est susceptible d'entraîner une

immunodépression, et il est induit par des défaillances nutritionnelles, des carences ou des excès en antioxydants (**Pham, 2008**).

□. **Système anti-oxydant**

1. Définition

Le maintien d'un niveau non cytotoxique équilibré et contrôlé de radicaux libres est assuré par des systèmes anti oxydant.

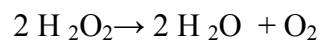
Un déficit ou un déséquilibre de ce système engendre une augmentation des dommages et dégénération tissulaire, entraînant ainsi plusieurs pathologies (**Pham, 2008**).

2. Les types de système antioxydant

2.1. Le système antioxydant enzymatique

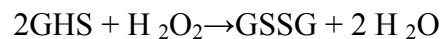
2.1.1. Catalase

La catalase décompose le peroxyde d'hydrogène en molécules d'eau pour empêcher la formation de radicaux hydroxyles.



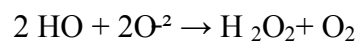
2.1.2. Glutathion peroxydase

Le GPX est une enzyme qui catalyse la capacité de glutathion réduit (GSH) à libérer de l'hydrogène en un radical hydroxyle ou peroxyde d'hydrogène pour former l'eau (**Richie et al, 2015**).



2.1.3 Super oxyde dismutase (SOD)

Le super oxyde dismutase (SOD) présente dans les mitochondries des cellules humains, cette enzyme transforme les radicaux super oxydes en peroxydes d'hydrogènes beaucoup moins réactifs (**Haleng, 2007**).



2.1.4. Thiorédoxine (TRX)

La TRX joue un rôle protecteur contre le stress oxydatif grâce à ses propriétés permettant d'éliminer les radicaux libres (**Richie et al, 2015**).

2.2. Le système antioxydant non enzymatique

2.2.1 La vitamine E et C

Les antioxydants tels que le beta-carotène, l'acide ascorbique et l'alpha-tocophérol sont capables de neutralisé l'oxydation causée par les radicaux libres in vitro et in vivo. L'idéal serait d'obtenir ces antioxydants à partir de sources naturelles telles que les fruits et les légumes (**Le Prell, 2007**).

2.2.2. Le glutathion

Le glutathion est un tri-peptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique permet d'objectiver l'importance du stress (**Haleng, 2007**).

Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer.

La plupart des protéines dont l'albumine contiennent des groupements « thiols » qui possèdent des propriétés réductrices piègent facilement les espèces oxygénées activées (**Haleng, 2007**).

Le glutathion protégerait les cellules de toute oxydation. Il contribuerait à minimiser les nuisances provoquées par les radicaux libres et à limiter l'accumulation des toxines (**Richie et al, 2015**).

Partie pratique

Nous avons réaliser deux types d'étude ; une étude épidémiologique, rétrospective descriptive et la deuxième est une évaluation du stress oxydatif chez les patients atteint de la COVID-19.

1. L'étude épidémiologique

Notre étude épidemiologique a été réalisée a partir de 124 dossiers des patiens atteints du COVID-19 , hospitalisés au niveau du service de réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire Constantine (CHUC).

Nous avons relevé les paramètres suivants:

- âge .
- sexe .
- traitement .
- FNS .
- Bilan biologique .
- saturation O₂ .
- évolution .

2. Le stress oxydatif

Afin d'évaluer le statut oxydatif chez les patients atteints de COVID-19 nous avons évalué le glutathion et la glutathion S transférase.

2.1. Matériel et méthodes

- Micropipette de 100 µl.
- Micropipette de 200 µl.
- Micropipette de 1000 µl.
- Tubes à essais.
- Bêchers.
- PH mètre.
- Agitateur.
- SPECTROPHOTOMETER MODEL 4251/50

2.2. Solutions

2.2.1. Glutathion

***Principe**

Cette méthode repose sur la fixation des molécules DTNB [5.5-dithiobis (2-nitrobenzoic acide)] aux groupements thiol (SH) a comme conséquence l'apparition d'une coloration jaune dont l'intensité est proportionnelle à la teneur en groupement SH contenus dans les

MTs. La méthode utilisée est celle de (Viarengo et al, 1997) modifiée par (Petrovic et al, 2001), consiste à évaluer le nombre des groupements SH en utilisant comme référence le réactif GSH.

*** Préparation des échantillons**

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante :

- ❖ Prélever 100 μ l de plasma.
- ❖ Ajouter 500 μ l de la solution tris-EDTA (pH=9.6).
- ❖ Ajouter 125 μ l du DTNB.

On fait la lecture après 5 minutes avec le SPECTROPHOTOMETRE MODEL 4251/50 réglé sur la longueur d'onde de 412 nm

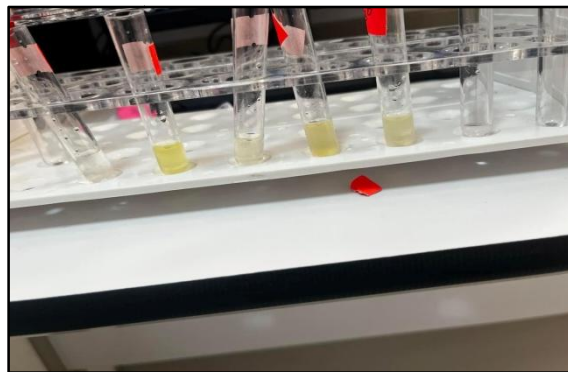


Figure 05 : échantillons de différents patients du DTNB.

2.2.2. BBC

*Principe

Le réactif bleu brillant de coomassie (BBC) réagit avec les groupements amines ($-NH_2$) des protéines pour former un complexe de couleur bleu (l'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines).

*Préparation des échantillons

- ❖ Prélever 100 μ l de plasma.
- ❖ Ajouter 4 ml de BBC.

Après 5 minutes on fait la lecture avec le SPECTROPHOTOMETER MODEL 4251/50 régler sur la longueur d'onde 465 nm.

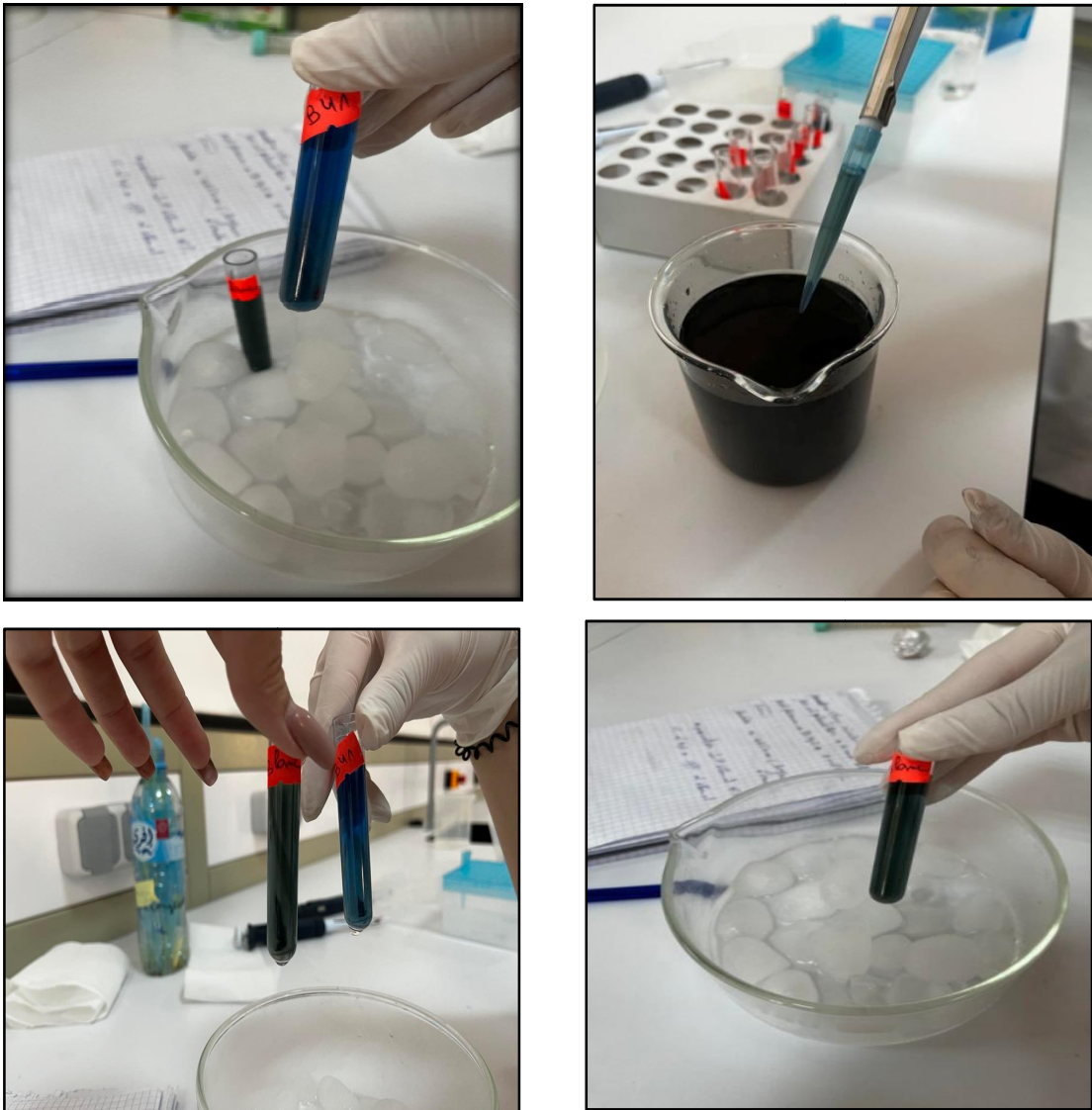


Figure 06 : échantillons de différents patients du BBC.

2.2.3. GLUTATHION S-TRANSFERASE (GST)

*Principe

La GST consiste à fournir à l'enzyme un substrat en général du (CDNB) 1-chloro-2,4-dinitrobenzène qui réagit facilement avec de nombreuses formes de GST et du glutathion. La réaction de conjugaison de ces deux produits entraîne la formation d'une molécule nouvelle qui absorbe la lumière à 340 nm de longueur d'onde.

Préparation des échantillons

- ❖ Prélever 100µl de plasma .
- ❖ Ajouter 1.2ml de la solution CDNB .

On fait la lecture avec le SPECTROPHOTOMETER MODEL 4251/50 régler sur la longueur d'onde 340nm de quatre échantillons chaque une minute pendant cinq minute.

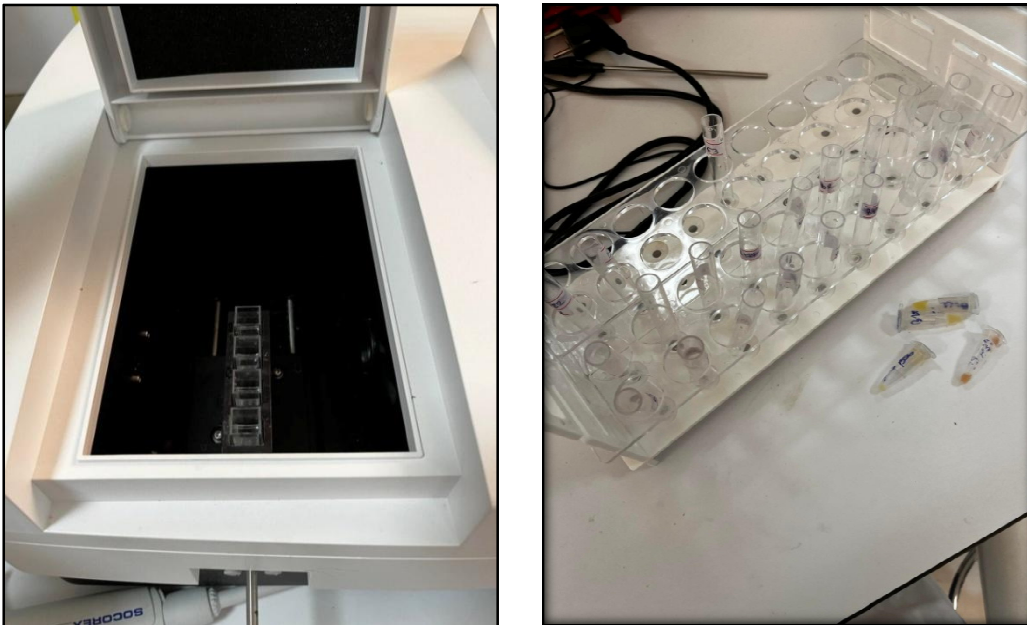


Figure 07 : échantillons de différents patients du GST.

Résultats et discussion

1 L'étude épidémiologique

1.1 Le sexe

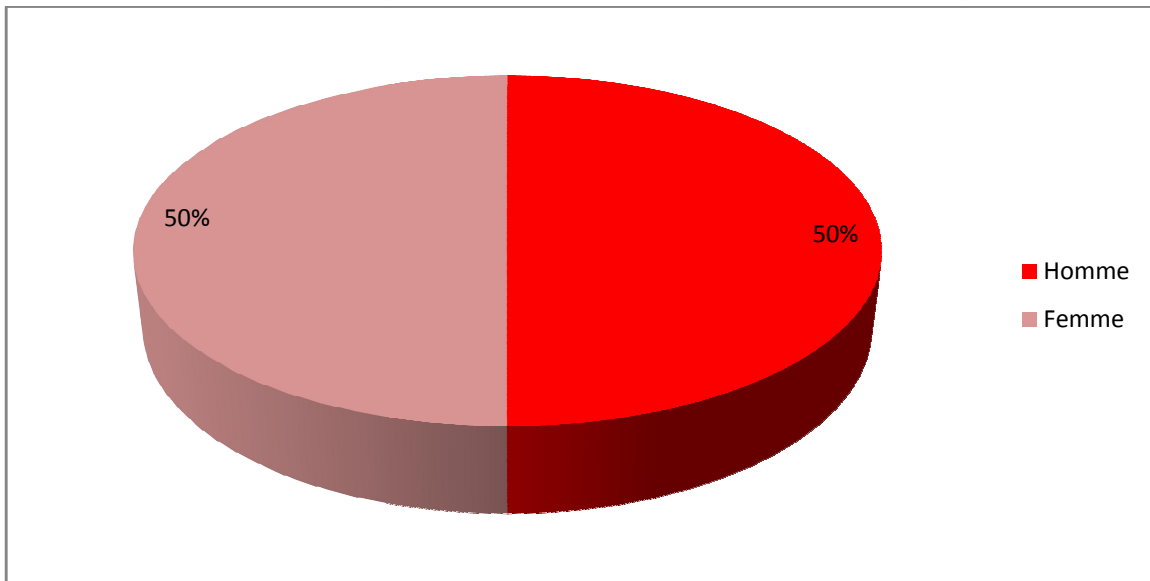


Figure 08 : Répartition des patients selon le sexe.

On peut constater d'après la figure 08 qu'il y a un équilibre entre les hommes et les femmes (50%). Ces résultats sont en désaccord avec les données de la littérature disant que le coronavirus atteint beaucoup plus les hommes que les femmes.

1.2 L'âge

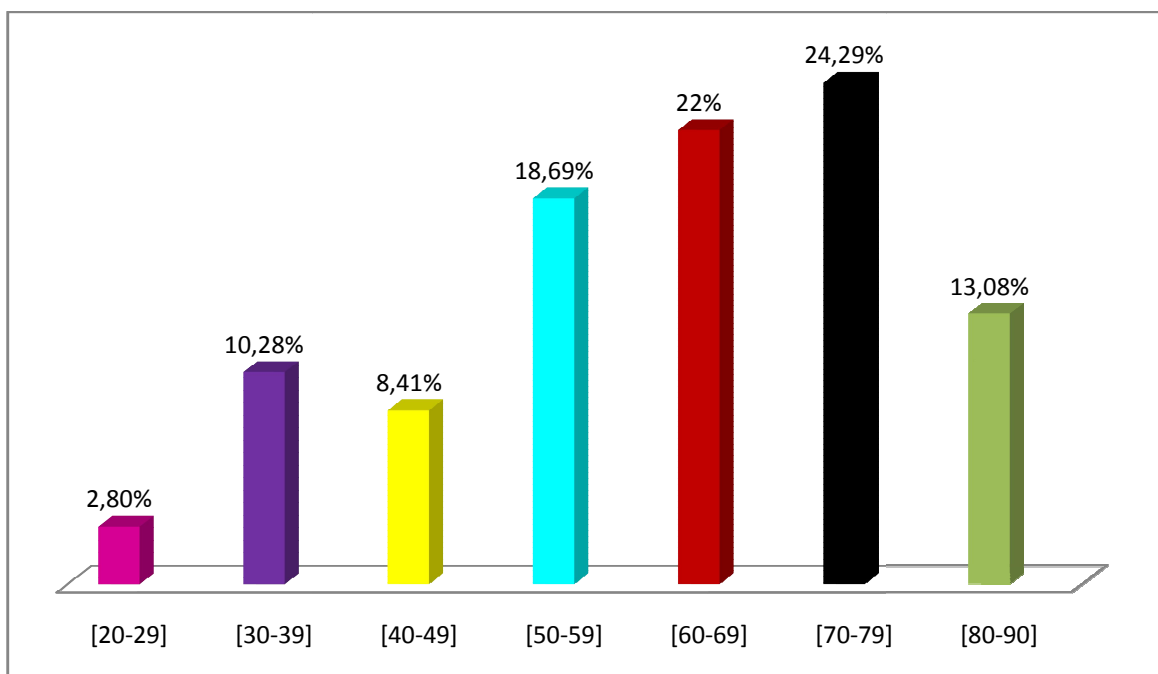


Figure 09 : Répartitions des patients selon l'âge.

La moyenne d'âge de nos patients est de 61.82 ans et la majorité sont âgés de 50 à 79 ans. Néanmoins la tranche d'âge située entre 70 et 79 ans est la plus touchée par la COVID-19 avec un pourcentage de 24,29%, suivie par celle située entre 60 et 69 ans avec un pourcentage de 22%. On constate aussi que les sujets jeunes sont moins touchés car 2.8% est le pourcentage des patients âgés de moins de 30 ans. Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, leurs moyennes d'âge étaient de 55,5 ans et 49 ans selon [(Huang, 2020), (Chen, 2021)]. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 % et 14,6 % des malades selon (Yin, 2018) et (Ryu, 2019).

1.3. Le taux de létalité

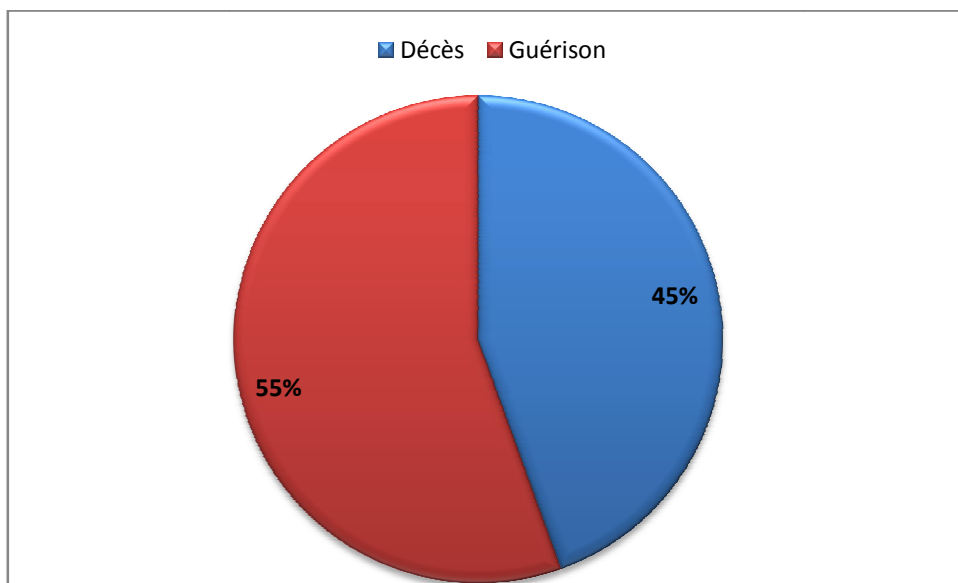


Figure 10 : répartition des patients selon le taux de létalité.

Chez notre population on constate que le taux de guérison (55%) est supérieur à celui de létalité (45%).

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-entendu cliniques) concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic ciblé chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque.

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de 60ans (Verity, 2020).

1.4 Le type du traitement

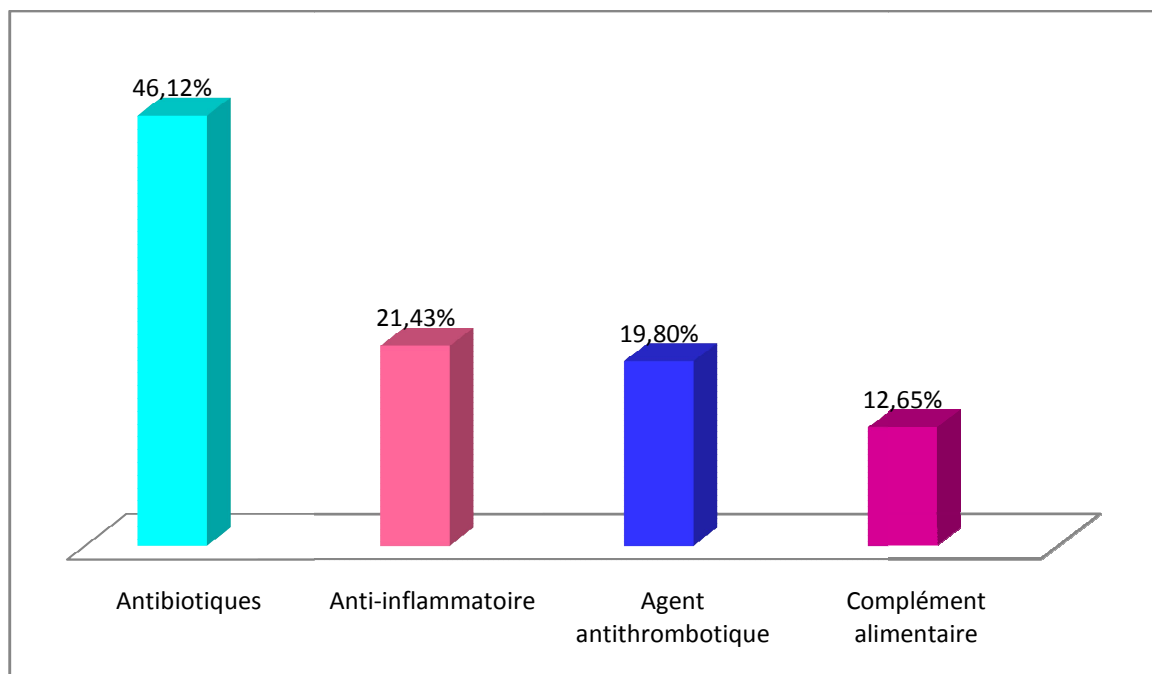


Figure 11 : Répartition des patients selon le type du traitement.

Les résultats montrent que les antibiotiques sont les plus utilisés dans le traitement du COVID-19 avec un pourcentage de 46,12 %. Les anti-inflammatoires et les agents anti-thrombotiques viennent en deuxième et troisième position respectivement qui sont prescrit presque de la même fréquence (21,43% et 19,80% respectivement). En dernier lieu, les compléments alimentaires qui représente 12,65 % des traitements prescrits.

1.4.1 Le type d'anti-inflammatoire prescrit dans le traitement

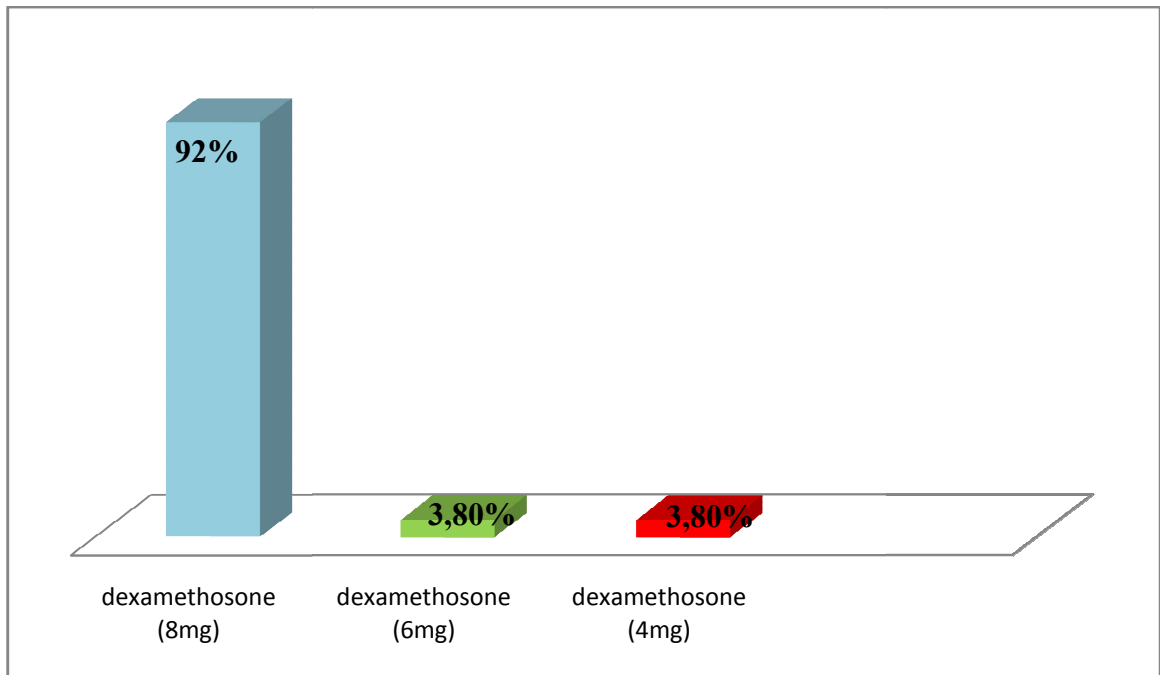


Figure 12 : répartition des patients selon le type d'anti-inflammatoires.*

La dexamethosone à forte dose, 8 mg, représente le principale anti inflammatoire prescrit pour les patients COVID19 avec un pourcentage de 92 %. Les autres dose 6mg et 4 mg du même médicament sont prescrites pour uniquement 3.8% des patients.

1.4.2 Le type d'agents antithrombotiques prescrit dans le traitement

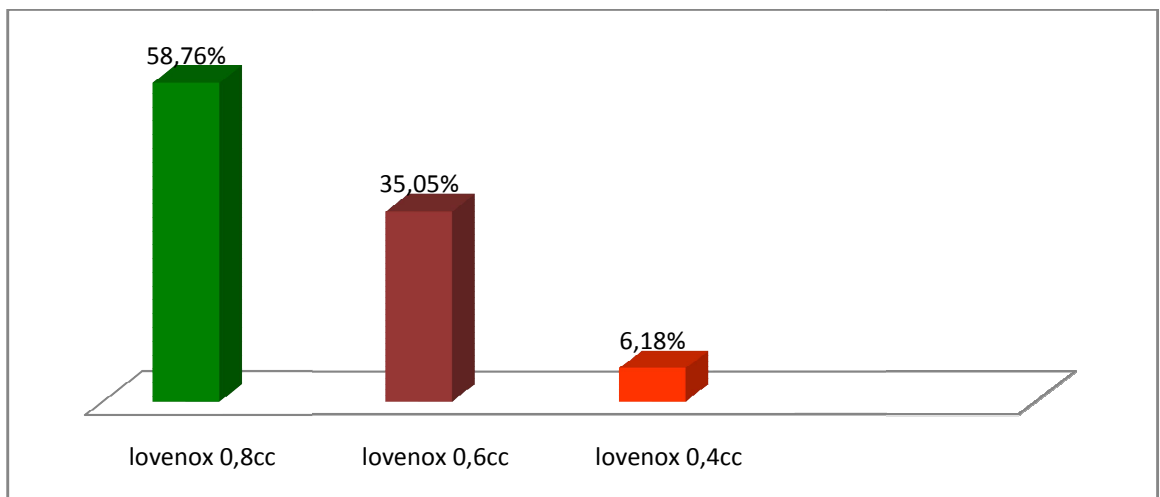


Figure 13 : répartition des patients selon l'agents antithrombotiques prescrit dans le traitement.

La figure ci-dessus montre que le lovenox est l'unique agent anti thrombotique prescrit avec ses 3 dosages 0.8cc 0.6cc et 0.4cc avec des pourcentage de 58.76%, 35.05% et 6.18%.

1.4.3. Le type d'antibiotique prescrit dans le traitement

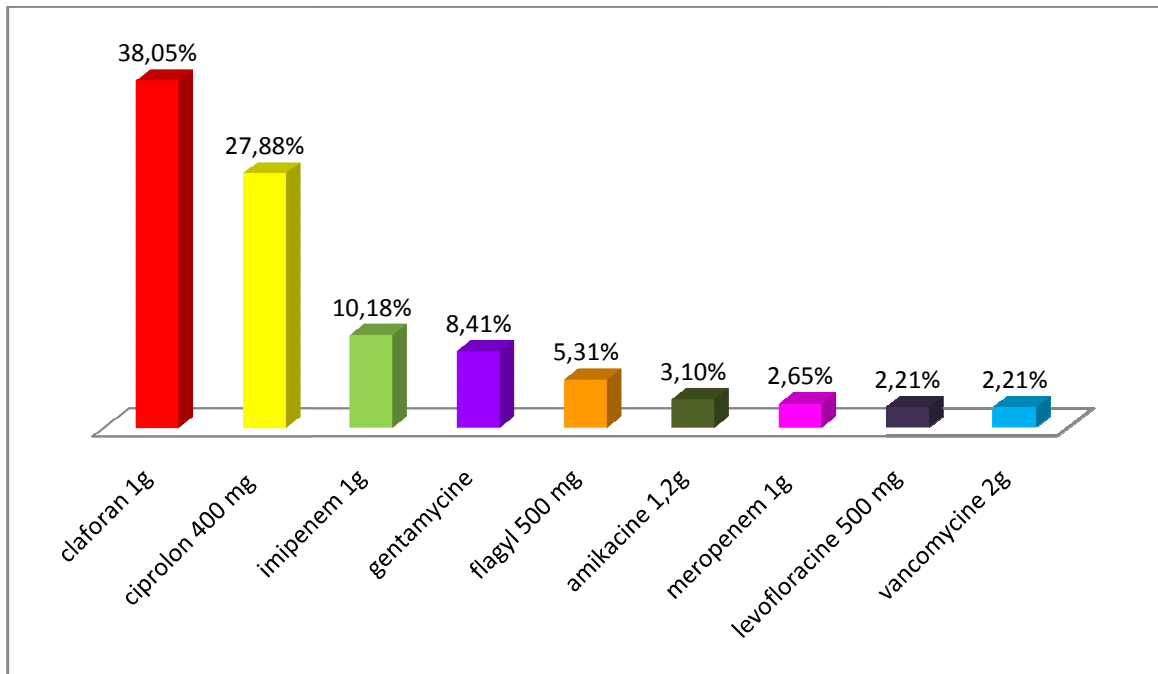


Figure 14 : Répartition selon le type d'antibiotiques.

Notre étude démontre que l Claforan et Ciprotron sont les plus prescrits avec 38,05% et 27,88 % respectivement, suivi de l'Imipenem et la Gentamycine avec 10,18% et 8,41 % respectivement. En troisième lieu on trouve le Flagyl avec un pourcentage de 5,31%.

1.5 Le bilan biologique

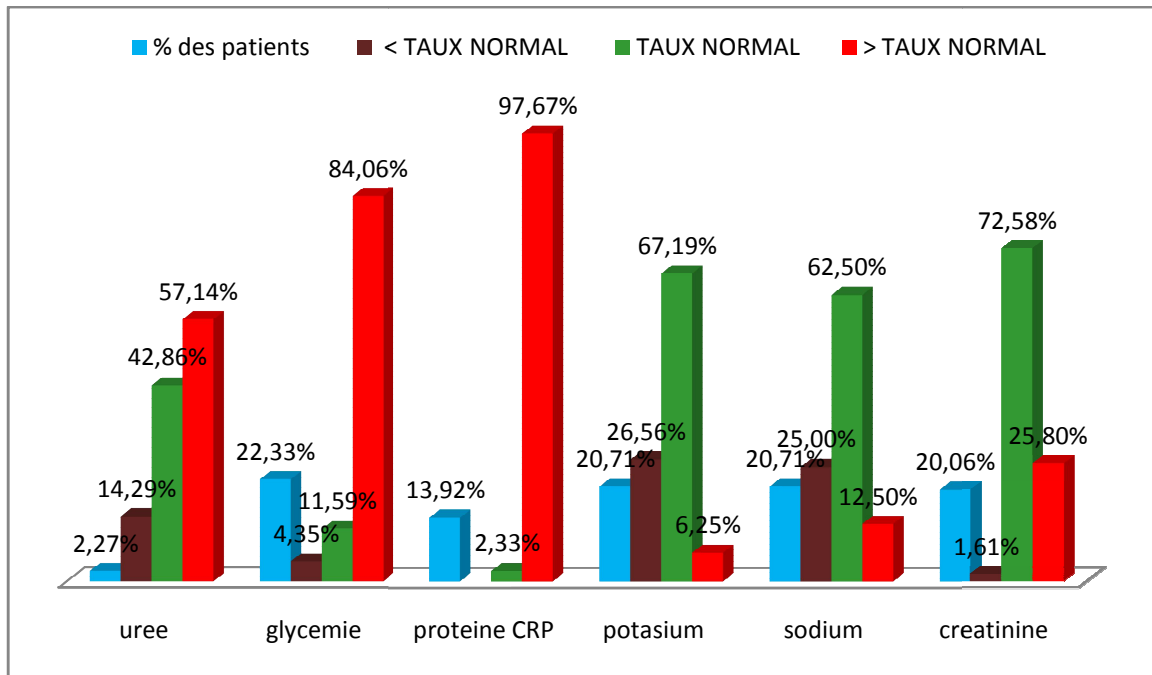


Figure 15 : Répartition des patients selon les résultats du bilan biologique.

L'analyse de la figure 12 montre que les taux de glycémie, de potassium et de sodium sont les tests biochimiques les plus demandés par les médecins, dans le but d'établir une surveillance de l'état de santé des patients. Suivie de CRP qui est effectuée par 13,92% des patients. Il est à noter que la CRP, la glycémie et l'urée sont les paramètres les plus altérés avec une élévation par rapport aux normes physiologiques.

Seulement 2,27% des patients ont effectué le test de l'urée 42,86% ont un taux normal en revanche 57,14% ont un taux élevé qui est causé par une déshydratation, et les 14,29% ont une baisse qui est causée par une carence en protéines alimentaires.

Sur les 22,33% des patients 11,59% ont un taux normal quant aux 84,06% qui ont une hyperglycémie et 4,35% qui ont une hypoglycémie causée par leur maladie (diabète).

Pour le potassium sur 20,71% des patients 67,19% ont un taux normal mais 26,56% ont une baisse de taux de potassium. Cela peut être causé par les vomissements, la diarrhée... L'augmentation du taux du potassium (6,25%) peut être causée par les différents anti-inflammatoires et antihypertenseurs prescrits lors du traitement.

Pour le sodium, sur 20,71% on a trouvé 62,50% qui ont un taux normal et les 12,5% qui ont une augmentation (hypernatrémie) sont causés par une déshydratation causée par la diarrhée (l'un des symptômes de la COVID-19).

Sur 20,06% des patients ayant fait le test de la créatinine nous avons 72,58% avec un taux normal, mais 25,80 % ont un excès. Cela est causé par la maladie de la COVID-19 qui peut être à l'origine des complications rénales et aboutir à une insuffisance rénale ce qui provoque une diminution de l'élimination de la créatinine

1.6 FNS

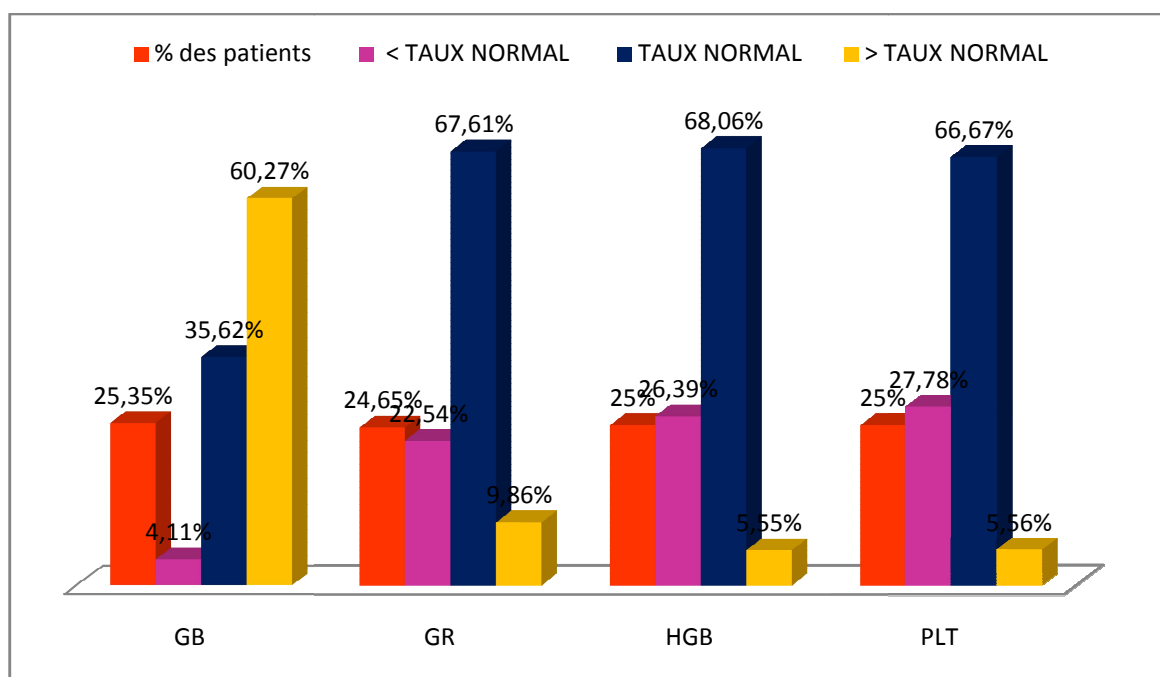


Figure 16 : Repartition des patients selon leurs FNS

Pour le test FNS 25% des patients ont fait le test.

GB : 35,62 % ont obtenus des resultats dans les normes et 60,27% ont un taux élevé de GB.

GR : 9.86% présentent un excès, ce qui peut être dû à un défaut respiratoire ce qui pousse l'organisme à capter plus d'oxygene

PLT 66.67% ont un taux normal et 5.56% ont un taux élevé qui est causé par les infections.

1.7 La saturation

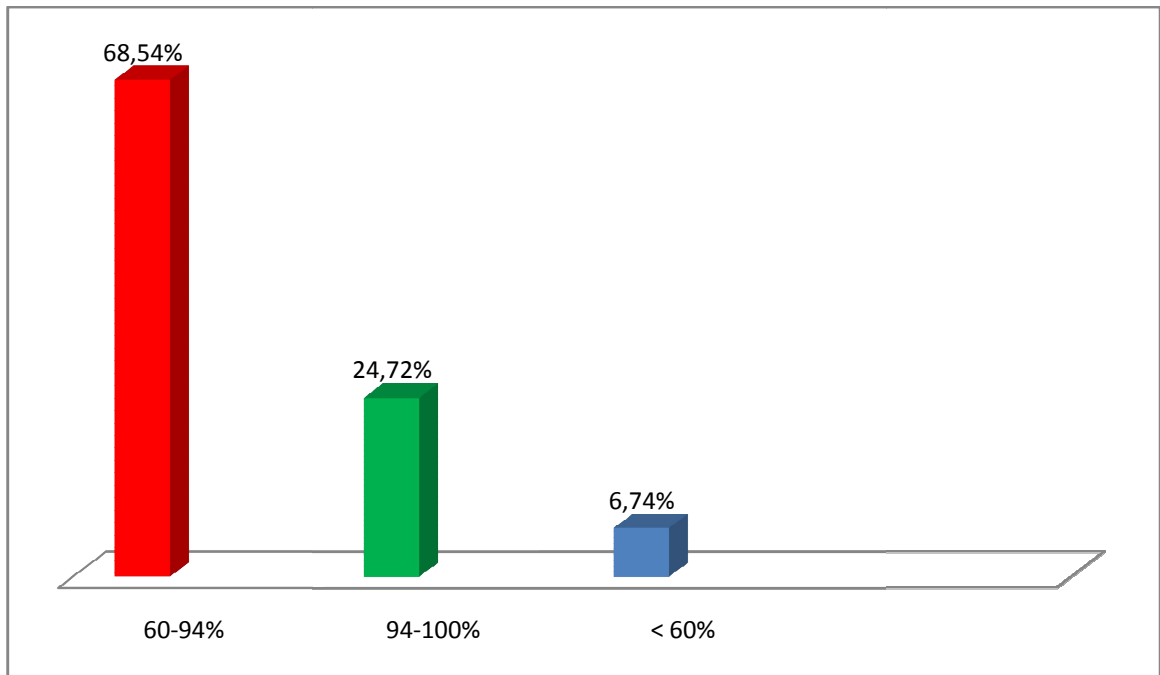


Figure 17 : niveau de saturation d'O₂ des patients.

Les résultats montrent que 24,72% ont une bonne saturation d'oxygène cependant 68.54% médiocre, on parle même d'une désaturation et ceci est provoqué par les problèmes respiratoires qu'engendre la maladie de la COVID-19.

2. Evaluation des paramètres de stress oxydative chez les patients COVID19

2.1 Le taux de glutathion chez les patients COVID19

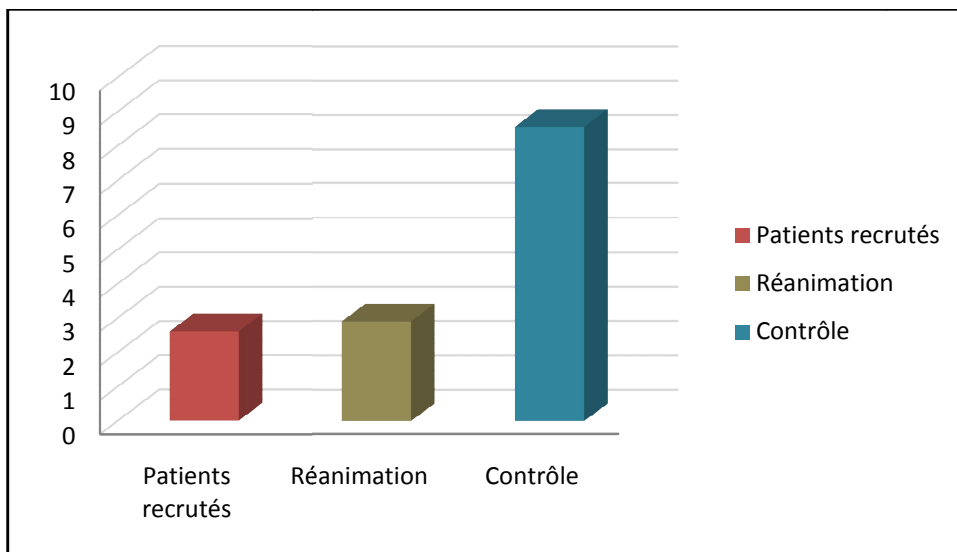


Figure 18 : Taux de glutathion chez les patients atteints du COVID 19.

Nos résultats montrent que la diminution des taux de glutathion chez les patients COVID19 est comparative au contrôle. Cependant, les taux de glutathion sont comparables entre les patients recrutés au service COVID19 et les patients COVID orientés vers la réanimation.

2.2 Activité enzymatique de GST chez les patients COVID-19



Figure 19 : Activité enzymatique de la GST chez les patients atteints du COVID 19.

Le dosage de l'activité GST montre une diminution de l'activité de l'enzyme chez les patients recrutés en réanimation alors que l'activité de l'enzyme n'a pas été affectée chez les patients recrutés au service COVID19 ou elle est comparable à celle des sujets contrôles.

Conclusion

Covid-19 est une pandémie d'une maladie infectieuse émergente provoquée par un nouveau coronavirus, dénommé SARS-CoV-2 découvert récemment.

Jusqu'à ce jour, aucun traitement spécifique n'a été découvert. L'isolement et les mesures barrière constituent les principaux moyens de prévention.

L'identification de cibles thérapeutiques adéquates nécessite d'approfondir les connaissances que nous avons du cycle et de la pathogenèse de ces virus.

Dans le cas du COVID-19, il est apparu récemment que le stress oxydant semble jouer un rôle très important dans le dysfonctionnement respiratoire très profond qui résulte souvent dans le décès du patient.

La production massive de ROS entraînera une baisse de l'immunité humaine, augmentant ainsi la vulnérabilité aux infections virales. Le stress oxydatif affecte le mécanisme de réparation et le système de contrôle immunitaire, c'est l'un des principaux événements de la réponse inflammatoire. Cela nous permet également de conclure que le stress oxydatif est le principal facteur qui augmente la gravité du COVID-19, en particulier lorsqu'il s'agit de maladies chroniques.

La fragilité du système antioxydant indique que la supplémentation en antioxydants est recommandée dans la stratégie de traitement du COVID-19.

Les références bibliographiques

- **Bencheikh S, Rahal F, Lefkir S, 2020.** Biothérapies prometteuses dabs la COVI-19; 7: 34-37.
- **Boechat JL, Morais A, Delgado L, 2021.** The immune reponse to SARS-COV-2 and COVID-19 immunopathology – current perspective. *Journal pulmonology*.27 : 423-437.
- **Bonny V, Maillard A et al, 2020.** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med interne*; 41(6) : 375-389.
- **Burton GJ, et Jauniaux E, 2011.** Oxidative stress. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 25(3): 287-299.
- **Cao B, et al, 2020.** A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 382(19): 1787-1799.
- **Chen N, Zhou M, Dong X, 2019.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*; 395c(507): 13
- **Chen P et al, 2021.** SARS-COV-2 neutralizing antibody LY-COV555 in out patients with COVID-19. 384 : 229-237.
- **Couvreur P, Louvard D, 2021.** COVID-19 et médicaments : physiopathologie et pistes thérapeutiques. *Comptes rendus biologies* ; 344 (1) : 27-42.
- **Couvreur P, Louvard D, 2021.** COVID-19 et médicaments : physiopathologie et pistes thérapeutiques. *Comptes rendus biologies* ; 344 (1) : 27-42.
- **Couvreur P, Louvard D, 2021.** COVID-19 et médicaments: physiopathologie et pistes thérapeutiques. 344(1): 27-42.
- **Cui J, Li F, Shi Z-L, 2019.** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*; 17:p181-192.
- **De Haan CAM, Rottier PJM, 2005.** Interactions moléculaires dans l'assemblage des coronavirus. *Adv Virus Res* ; 64 : 165-230.
- **Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al, 2003.** Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*; 348: 1967-1976.
effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*; 6: 16.
- **Favier A, 2003.** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhensiondes mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. 25.

- **Gutierrez-Salinas J, Mondragon P, Garcia L, et al, 2014.** Description de les mécanismes moléculaires et cellulaires provoquées par les radicaux libres dérivés de l’oxygene et nitrogène. *Rev Esp Med Quir*, 19(4) :446-454.
- **Hagemeyer MC, Rottier PJM, de Haan CAM, 2012.** Biogenèse et dynamique des structures répliquatives du coronavirus. *Virus* ; 4 : 3245-3269.
- **Haleng J, Pincemail, Defraigne JO, 2007.** Le stress oxydant, *Rev Med Liege*. 62(10) : 628-638.
- **Hoffmann M et al, 2020.** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*; 181(2): 271-280.
- **Hu B, Zhou P, Shi Z-L, 2021.** Characteristics of SARS-COV-2 and COVID-19. *Net Rev Microbiol* ; 19 (3): 529.
- **Huang C, Wang Y, Li X, 2020.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 395: 497–506.
- **Huang C, Wang Y, Ren L et al, 2020.** Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveaux coronavirus 2019 à Wuhan. 395 : p :495-506.
- **Juckel D, Dubuisson J et Belouzard S, 2020.** Les coronavirus, ennemis incertains : Coronavirus, virus émergents. *Med Sci* ; 36(6-7) : 633 – 641.
- **Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al, 2003.** A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*; 348: 1953-1966.
- **Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM, 2007.** Free radical scavenger vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radical Biol Med*. 42(9): 1454-1463.
- **Li H, Lui L, Zhang D et al, 2020.** SARS-COV-2 and viral sepsis, observation and hypotheses. 395(10235):1517-1520.
- **Liu J et al, 2020.** Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is
- **Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y et al, 2020.** Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China. *Emerg Infect Dis*; 26:1320-1323.
- **Mercadier JJ, 2003.** Une seconde enzyme de conversion de l'angiotensine juste pour le cœur?. *Med Sci (Paris)* ; 19 : 141-143
- **Migdal C, Serres M, 2011.** Espèces réactives de l’oxygene et stress oxydant. *Med Sci* ; 27(4) :405-412.
- **Millet JK, Whittaker GR, 2015.** Protéases des cellules hôtes : déterminants critiques du tropisme et de la pathogénèse des coronavirus. *Virus Res* ; 202 : 120-134.

- **Mulangu S et al, 2019.** A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease
- **Pham LA, He H, Pham-Huy C, 2008.** Free radicals, antioxydants in disease and health. *Int J Biomed Sci*; 4(2): 89-96.
- **Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al, 2003.** Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*; 348: 1995–2005.
- **Raiah M, Terki K, Benrabe L et al, 2022.** Changements dynamiques des caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de COVID-19 en Algérie. 9(1) :17-21.
- **Richie JP, Nichenametla S, Neidig W, et al, 2015.** Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. 54(2): 251-263.
- **Ryu S, Chun BC, 2019.** An interim review of the epidemiological characteristics of novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42
- **Savarino A et al, 2006.** New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet; Infectious diseases*; 6(2): 67-69.
Therapeutics. 381(24): 2293-2303.
- **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, 2020.** Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *ancet Infect Dis*; 20: 30243-30247.
- **Wang Q et al, 2020.** Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* ; 181(4): 894-904.
- **Wiersinga WJ et al, 2020.** Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*; 324(8): 782-793.
- Worldometer, 2022. COVID-19 corona virus pandemic . Algeria .
- **Wu Y , Wang F, Shen C et al, 2020.** A noncompeting pair of humain neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. 368: 1274-1278.
- **Yin Y, Wunderink RG, 2018.** MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*; 23:130-137.
- **Zhang N et al, 2020.** Current development of COVID-19 diagnostics, vaccines and therapeutics. *Microbes and infection*; 22(6-7): 231-235.

Résumés

Résumé

La COVID -19 est une maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2. Elle est devenue une pandémie et s'est propagée jusqu'à notre pays.

Afin de bien comprendre cette pathologie, nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective sur 124 patients qui ont été hospitalisés au service de réanimation ou au niveau CHUC. Dans un deuxième contexte, nous avons évalué le statut oxydatif chez les patients atteints de COVID-19 en évaluant le glutathion et la glutathion S Transférase.

La COVID -19 touche autant d'hommes que de femmes et la tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 60 et 79 ans avec une moyenne de 61.82 ans.

Les antibiotiques sont les médicaments les plus recommandés dans le traitement de cette pathologie avec 46.12%, suivies des anti-inflammatoires, les agents anti-thrombotique et les compléments alimentaires. Dexaméthasone est le seul anti-inflammatoire prescrit aux patients hospitalisés avec des doses différentes.

La maladie COVID-19 peut causer des complications rénales ce qui provoque une augmentation de la créatinine. Ainsi, une CRP élevée indique la présence d'une réaction inflammatoire ce qui était retrouvé chez notre population (elle est de 97,67%)

Une augmentation de la créatinine est due à une diminution de son élimination, cette dernière est causée par des complications rénales.

6,74% seulement de notre population ont présenté un niveau bas de saturation en O₂.

La COVID -19 provoque une diminution du glutathion ainsi que de l'activité de l'enzyme GST. Le manque de glutathion pourrait ainsi bel et bien constituer un important facteur de risque pour les complications chez les patients souffrant de Covid-19, dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la défaillance multiviscérale (lorsque des organes se détériorent rapidement) et la mort. De par l'activité antivirale du glutathion réduit, les individus carencés seraient plus susceptibles à une réplication incontrôlée du SARS-CoV-2, entraînant une charge virale élevée.

Mots-clés : COVID-19, glutathion, stress oxydant, traitement.

Abstract

COVID -19 is an infectious respiratory disease that appeared in December 2019 in China and is caused by the coronavirus SARS-CoV-2. It became a pandemic and spread to our country.

In order to fully understand this pathology, we carried out a retrospective epidemiological study on 124 patients who were hospitalized in the intensive care unit at the CHUC level. In a second setting, we assessed oxidative status in patients with COVID-19 by assessing glutathione and glutathione S Transferase.

COVID -19 affects as many men as women and the most affected age group is between 60 and 79 years old with an average of 61.82 years old.

Antibiotics are the most recommended drugs in the treatment of this pathology with 46.12%, followed by anti-inflammatory, anti-thrombotic agents and food supplements. Dexamethasone is the only anti-inflammatory prescribed to hospitalized patients with different doses.

COVID-19 disease can cause kidney complications which causes an increase in creatinine. Thus, a high CRP indicates the presence of an inflammatory reaction, which was found in our population (it is 97.67%).

An increase in creatinine is due to a decrease in its elimination, the latter being caused by renal complications.

Only 6.74% of our population presented a low level of O₂ saturation.

COVID -19 causes a decrease in glutathione as well as GST enzyme activity. Lack of glutathione could well be an important risk factor for complications in patients suffering from Covid-19, including acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure (when organs deteriorate rapidly) and death. Due to the antiviral activity of reduced glutathione, deficient individuals would be more susceptible to uncontrolled replication of SARS-CoV-2, resulting in a high viral load.

Keywords: COVID-19, glutathione, oxidative stress, treatment.

ملخص

COVID-19 هو مرض تنفسي معدي ظهر في ديسمبر 2019 في الصين وينتج عن فيروس كورونا SARS-CoV-2. لقد أصبح وباءً وانتشر في بلادنا.

من أجل فهم هذا المرض تمامًا ، أجرينا دراسة وبائية بأثر رجعي على 124 مريضًا تم نقلهم إلى المستشفى في وحدة العناية المركزة على مستوى CHUC. في الإصدار الثاني ، قمنا بتقييم حالة الأكسدة لدى مرضى COVID-19 من خلال تقييم الجلوتاثيون والجلوتاثيون S Transferase.

يؤثر COVID-19 على عدد الرجال مثل النساء ، وتتراوح الفئة العمرية الأكثر إصابة بين 60 و 79 عامًا بمتوسط 61.82 عامًا.

وتعتبر المضادات الحيوية أكثر الأدوية التي يوصى بها في علاج هذه الحالة المرضية بنسبة 46.12٪ ، تليها مضادات الالتهاب ومضادات التخثر والمكملات الغذائية. ديكساميثازون هو مضاد الالتهاب الوحيد الموصوف للمرضى في المستشفى بجرعات مختلفة.

يمكن أن يسبب مرض كوفيد-19 مضاعفات في الكلى مما يؤدي إلى زيادة الكرياتينين. وبالتالي ، يشير ارتفاع CRP إلى وجود تفاعل التهابي ، والذي وجد في مجتمعنا (97.67٪).

ترجع الزيادة في الكرياتينين إلى انخفاض في التخلص منه ، وهذا الأخير ناتج عن مضاعفات كلوية.

قدم 6.74٪ فقط من سكاننا مستوى منخفضًا من تشبع الأكسجين.

يسبب COVID-19 انخفاضًا في نشاط الجلوتاثيون وكذلك نشاط إنزيم GST. يمكن أن يكون نقص الجلوتاثيون عامل خطر مهمًا للمضاعفات في المرضى الذين يعانون من Covid-19 ، بما في ذلك متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ، وفشل الأعضاء المتعددة (عندما تتدهور الأعضاء بسرعة) والموت. نظرًا للنشاط المضاد للفيروسات لانخفاض الجلوتاثيون ، فإن الأفراد الذين يعانون من نقص الجلوتاثيون سيكونون أكثر عرضة للتكرار غير المنضبط لـ SARS-CoV-2 ، مما ينتج عنه حمولة فيروسية عالية.

الكلمات المفتاحية: COVID-19 ، الجلوتاثيون ، الإجهاد التأكسدي ، العلاج.

Année universitaire : 2021-2022	Présenté par : BAHA IMENE SAHBI HADIA
La COVID-19 et le stress oxydatif	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire	
<p>La COVID -19 est une maladie infectieuse respiratoire apparu en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2. Elle est devenue une pandémie et s'est propagée jusqu'à notre pays.</p> <p>Afin de bien comprendre cette pathologie, nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective sur 124 patients qui ont été hospitalisés au service de réanimation du au niveau CHUC. Dans un deuxième contexte, nous avons évalué le statut oxydatif chez les patients atteints de COVID-19 en évaluant le glutathion et la glutathion S Transférase.</p> <p>La COVID -19 touches autant d'hommes que de femmes et la tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 60et 79 ans avec une moyenne de 61.82 ans.</p> <p>Les antibiotiques sont les médicaments les plus recommandés dans le traitement de cette pathologie avec 46.12%, suivies des anti-inflammatoires, les agents anti-thrombotique et les compléments alimentaires. Dexamethasone est le seul anti-inflammatoire prescrit aux patients hospitalisés avec des doses différentes.</p> <p>La maladie COVID-19 peut causée des complications rénales ce qui provoque une augmentation de la créatinine. Ainsi, une CRP élevée indique la présence d'une réaction inflammatoire ce qui était retrouvé chez notre population (elle est de 97,67%)</p> <p>Une augmentation de la créatinine est du à une diminution de son élimination, cette dernière est causée par des complications rénales.</p> <p>6,74% seulement de notre population ont présenté un niveau bas de saturation en O2.</p> <p>La COVID -19 provoque une diminution du glutathion ainsi que de l'activité de l'enzyme GST. Le manque de glutathion pourrait ainsi bel et bien constituer un important facteur de risque pour les complications chez les patients souffrant de Covid-19, dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la défaillance multiviscérale (lorsque des organes se détériorent rapidement) et la mort. De par l'activité antivirale du glutathion réduit, les individus carencés seraient plus susceptibles à une répllication incontrôlée du SARS-CoV-2, entraînant une charge virale élevée.</p>	
Mots-clefs : COVID-19, glutathion, stress oxydant, traitement.	
Laboratoires de recherche : Laboratoire de Centre de Recherche en Science Pharmaceutique CRSP	
Encadreur : MACHATI Chahinez (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1). Co-encadreur : EL OUAER Ibtissem (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1). Examineur 1 : ARIBI Boutheina (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1). Examineur 2 : MESSAOUDI Saber (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).	