



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



FACULTE DES SCIENCES
DE LA NATURE ET LA VIE, ET SCIENCE DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
LABORATOIRE DES TECHNOLOGIES DE SEPARATION ET DE PURIFICATION

L.T.S.P

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention de diplôme de master en **Biologie**

Option : **Biologie de la Nutrition**

THÈME :

Evaluation du statut oxydant chez les
patients atteints de covid-19

Présenté par :

M^{lle}. Benaissa Amel

M^{lle}. Aissaoui Meriem

Soutenu le : \06\2021

Le Jury

M ^{ME}	Guermouche Bouayad Agha Baya	Maitre de conférences A	Encadreur
M ^{ME}	Loukidi Bouchra	Maître de conférences A	Présidente
M ^{ME}	Haddam Nahida	Maître de conférences A	Examinatrice

Année universitaire : 2020-2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*<< JE PRENDS BEAUCOUP DE PLAISIR À
M'INSTRUIRE MOI-MÊME QUE NON PAS À METTRE
PAR ÉCRIT LE PEU QUE JE SAIS >>.*

RENE Descartes.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout d'abord « ALLAH » tout puissant,
de nous avoir donné la foi, la force, le courage et la
patience nécessaire pour mener
Ce travail à bout.

Le thème de ce mémoire a été proposé par : **Mme
Guermouche** chef de Formation master biologie de la
nutrition

Nos plus vifs remerciements vont pour avoir accepté
d'encadrer ce sujet, ainsi pour ses orientations, ses
judicieux conseils et sa disponibilité tout au long de
l'évaluation de notre projet.

Nous tenons à remercier également les membres de jury :
Mme Loukidi Bouchra et Mme Haddam Nahida pour
avoir accepté d'examiner ce travail.

Un grand remerciement à nos familles et nos amis pour
leur support et leur soutien.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont collaboré, de
près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

À mes très chers Parents que j'adore

Aissaoui Aissa et Messaoudi Khadra

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.

Vos prières et vos encouragements, m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier.

Que DIEU vous garde et vous accorde longue vie et bonne santé, afin que je puisse à mon tour vous combler.

*A ma chère sœur **Amina**, mes chers frères **Aissam, Abdel Rahim et Anes***

En témoignage de mes sentiments les plus sincères.

*A mon cher binôme **Amel***

A tous les moments qu'on a partagés, à tous nos souvenirs, je te remercie pour ta gentillesse, ton soutien et ton effort partagé dans ce travail. Tu étais et tu resterais

*toujours une sœur, je te souhaite une vie pleine de
bonheur et de réussite*

*A mes chères amies qui m'ont soutenu sans
exception :*

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce
travail toute mon affection et j'espère que notre amitié
restera intacte et durera pour toujours. A tous ceux qui
me sont très chers et que j'ai omis de citer*

Aissaoui Meriem

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes parents qui ont tout sacrifié pour mon bien.

*A mon père, **Djilali** :*

« Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour, et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. »

*A ma mère, **Ouahida***

«Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien.»

*A mes chères sœurs, **Rania & Fatima***

*A mon cher frère, **Mohammed***

Qui ont su m'encourager et me soutenir dans les différentes Situations de ma vie.

À mes ami(e)s de la Promo merci à tous je viens d passer des beaux souvenirs avec vous

*À mes ami(e)s Hors de la Promo **Chaimaa & Nassira***

*À la seule qui m'a donnée une aide secrets et spéciale, ma binôme, merci vraiment **Meriem***

*Et finalement à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin
à accomplir ce travail, qu'ils trouvent ici le témoignage de
ma sincère reconnaissance*

Amel Benaissa

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ACE2** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
ADAM-17 : Désintégrine et métalloprotéase 17
AND : Acide Desoxyribo Nucléique
ARN: Acide ribonucléique
ARNm : Acide Ribo Nucléique Messenger
AT1R: Angiotensine de type 1
CoV : **Coronavirus**
COVID-19 : Corona Virus InfectedDisease, ou maladie du coronavirus
DPI : Point par pouce
DPP4: Dipeptidyl Peptidase-4
Duox2 : Dual oxidase 2
ELISA : Enzyme-LinkedImmunoAssay
EOA : Espèces Oxygénées Activées.
ERGIC: Compartiment Intermédiaire du Réticulum Endoplasmique-Golgi
Fe : Fer
GM-CSF : Facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages
GPx : Glutathion peroxydase
GSH: Glutathion réduit
H2O2: Peroxyde d'hydrogène.
Hb : Hemoglobine
HCoV: Human CoronaVirus
HE: Hémagglutinineestérase
HKU1: Hong Kong University
HRSV: Human respiratory syncytial virus
HRV: Human respiratory virus
IFA : Fluorescence immunitaire directe dosage
IgG: **Immunoglobuline G**
IL1 β : Interleukine 1 Beta
IL6 : Interleukine 6
IV : La grippe
MERS-CoV: Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus
MtROS: Mitochondrial are reactive oxygen species

NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NCF1: Neutrophil cytosolic factor 1
NF-KB : Nuclear Nactor-kappa B
NK : **Natural** killer
NLRP3 : Nod-like receptor family, pyrin domain containing 3
NO: Oxyde nitrique
NOx : Oxyde d'azote
Nsp : **Non** structurales protéines
O2 : Anion sueroxyde.
¹O2: Oxygène singulet
OH: Radical hydroxyle.
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
ONOO-: Peroxynitrite
ONOOH: Nitroperoxyde
ORF: Open Reading Frame
PCR : Réaction en chaîne par polymérase en
PP : Polyprotéines
RASA : Le système rénine-angiotensine-aldostérone
ROS: Réactive oxygène species
RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel
SARS-CoV-2 : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SOD: Super Oxyde Dismutase.
SRAS : **Syndrome** respiratoire aigu sévère
TNF : **Facteur** de nécrose tumorale
TXNIP : Protéine d'interaction/inhibition de la thiorédoxine
UTR : **Untranslated** transcribed region
UV : Ultra-violet
VHR : **Le** virus rhino humain
VMPH : Le virus méta-pneumo humain
VRS : Le virus respiratoire syncytial humain
XO : Xanthine oxydase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : classification des différents types de coronavirus.....	13
Figure 2: structure du génome des coronavirus(Segondy, 2020)	14
Figure 3: morphologie des virions et détails sur la structure des virions des coronavirus..	15
Figure 4: cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes.	16
Figure 5: prélèvement nasopharyngé dans la partie haute du nez à l'aide d'un long coton-tige	17
Figure 6: la balance oxydants/antioxydants en équilibre.....	19
Figure 7: Les origines de stress oxydatif.....	20
Figure 8: les sources exogènes des radicaux libres	22
Figure 8: les sources endogènes des radicaux libres	22
Figure 9: espèces réactives oxygénées et systèmes de protection permettant de limiter leur effet toxique.....	23
Figure 10: Différent types des antioxydants	24
Figure 11: sources d'espèces réactives de l'oxygène(ROS) dans les cellules épithéliales des voies respiratoires infectées	27
Figure 12: mécanismes du SRAS-CoV2 pour diminuer la présence de l'ACE-2 dans la membrane cellulaire	28
Figure 13: pathogénie moléculaire du SRAS-CoV-2.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: réactives et précurseurs de radicaux 21

Depuis l'apparition du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), de nombreux efforts ont été déployés dans le monde pour comprendre le mécanisme moléculaire, dans le but de déterminer les caractéristiques cliniques spécifiques des patients gravement malades atteints de COVID-19 en leur pathogenèse Et fournir des alternatives de traitement pour minimiser la gravité du COVID-19.

L'infection au COVID-19 s'accompagne d'un stress oxydatif pulmonaire, en particulier dans les cas graves, elle provoquera de profonds changements structurels dans le tissu pulmonaire et la réponse inflammatoire perdra sa régulation. Ces patients sont plus sensibles à la tempête de cytokines qui attaque principalement les poumons car ils présentent un cercle vicieux entre la réponse inefficace ou affaiblie du système antioxydant et la perte de régulation du processus inflammatoire.

Une importance particulière pour la conception de stratégies thérapeutiques potentielles pour le traitement du COVID-19 basée sur les antioxydants telle que la vitamine D, vitamine C, Mélatonine... cette stratégie est pour minimiser la gravité de la COVID-19.

Since the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), many efforts have been made worldwide to understand the molecular mechanism, with the aim of determining the specific clinical features of critically ill patients with COVID-19 in their pathogenesis And provide treatment alternatives to minimize the severity of COVID-19.

COVID-19 infection accompanied by pulmonary oxidative stress, especially in severe cases, it will cause profound structural changes in the lung tissue and the inflammatory response will lose its regulation. These patients are more sensitive to the cytokine storm that attacks mainly the lungs because they present a vicious circle between the inefficient or weakened response of the antioxidant system and the loss of regulation of the inflammatory process.

A particular importance for the design of potential therapeutic strategies for the treatment of COVID-19 based on antioxidants such as vitamin D, vitamin C, Melatonin ... this strategy is to minimize the severity of COVID-19.

مند ظهور فيروس كورونا 19 الخاص بالمتلازمة التنفسية الحادة, عدة مجهودات مبدولة في كافة العالم لفهم آلية العمل الجزيء بهدف تحديد الخصائص التحليلية السريرية الخاصة بالمرضى المتضررين جدا ب كوفيد 19 و إيجاد حلول و علاجات للتخفيف من حدة المرض.

تصاحب العدوى بالكوفيد 19 بإجهاد تأكسدي تنفسي, خاصة في الحالات الصعبة , مؤدية لتغيرات هيكلية عميقة في الأنسجة الرئوية و فقدان الاستجابة الالتهابية لتنظيمها. مرضى الكوفيد هم الأكثر حساسية للسيتوكينات التي تهاجم بالأخص الرئة لأنها تمثل حلقة مفرغة بين الإجابة الغير فعالة أو الضعيفة للنظام المضاد للأكسدة و فقدان تنظيم العملية الالتهابية.

توجد أهمية خاصة من اجل بناء إستراتيجية علاجية ضد كوفيد 19 مبنية على مضادات الأكسدة مثل فيتامين د و فيتامين ج (حمض الاسكوربيك) و ميلاتونين ...و ذلك من أجل التخفيف من حدة المرض.

<i>Dédicace</i>	vii
Liste d'abréviation	1
Introduction	9
Introduction	10
<i>Chapitre 1 :</i>	11
<i>covide-19</i>	11
1 Historique	12
2 Définition	12
3 Classification et taxonomie	12
4 Origine	13
5 Structure.....	14
6 Présentation clinique.....	15
6.1 Les symptômes	15
6.2 Cycle de réplication	15
7 Méthodes de dépistage.....	17
<i>Chapitre 2 :</i>	18
<i>Généralistes sur le stress oxydatif</i>	18
1 Le stress oxydant (SO)	19
2 Origine de SO.....	19
3 Les radicaux libres	20
3.1 Définition	20
3.2 Les types des radicaux libres	20
3.3 Rôle des ROS.....	21
3.4 Sources des ROS	21
3.5 Défenses antioxydant.....	22
<i>Chapitre 3 :</i>	25
<i>Covid-19 et stress oxydatif</i>	25
1 Stress oxydatif déclenché par des virus respiratoires.....	26
2 Comment le covid19 induit a un stress oxydatif :	27
2.1 L'activation de l'angiotensine 2.....	29
2.2 Affecter le Hb des globules rouges.....	30
3 SO et l'inflammation chez les patient atteints covid19.....	31
4 Thérapie antioxydant dans le covid19	32
Conclusion	34
Références bibliographiques	36

Introduction....

Introduction

Il y a eu trois épidémies majeures causées par des coronavirus humains, dont le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) en 2003, le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en 2012 et la COVID-19 en Décembre 2019. Cette dernière a provoqué une pandémie, épidémie de très grande envergure, qui se développe sur un vaste territoire, en dépassant les frontières des états. Cette pandémie est originaire de la ville de Wuhan, en Chine (DROUAZ, S., & KADRI, S, 2020).

Il a été démontré que le SARS-CoV-2 est une classe distincte des bêta-coronavirus (Beta-CoVs) avec une homologie de séquence génétique de 79,5 % avec le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) (Divani, A et al , 2020). Il est considéré comme une maladie infectieuse grave en raison de l'extrême virulence du virus, de son évolution peu fréquente et de ses complications graves (Zhang, W. C., Zheng, K., & Geng, D. C, 2020). La pandémie actuelle causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est un facteur de stress important qui a un impact considérable sur la durabilité environnementale. En outre, les différents facteurs de stress environnementaux préexistants et les facteurs de stress liés à la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) aggravent encore les effets de la maladie virale en induisant la génération d'un stress oxydatif (Bakadia, B et al, 2020). 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. La présente revue a pour but de donner un aperçu de l'impact du stress oxydatif sur le COVID-19. Les données disponibles concernant les facteurs de stress liés au COVID-19 et les effets du stress oxydatif induit par le stress chronique, l'exposition aux radicaux libres sont également analysés afin de mettre en évidence les options prometteuses qui pourraient être étudiées plus avant pour un contrôle durable de la pandémie (Bakadia, B et al, 2020).

Le phénomène du stress oxydatif, caractérisé par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et les réponses antioxydants, est un mécanisme inflammatoire bien connu et constitue un processus cellulaire important. La relation entre les infections virales, la production d'espèces réactives, le stress oxydatif et la réponse antivirale est pertinente. Nous nous concentrons sur les infections virales respiratoires connues, en particulier les coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), afin de fournir des informations importantes sur les défis posés par la pandémie actuelle de COVID-19. Les thérapies antivirales contre les coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (par exemple, le SRAS-CoV-2) étant rares, la connaissance des composés antioxydants et des voies d'oxydation pertinents peut être importante pour comprendre la pathogenèse virale et identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques (Fernandes, I et al , 2020).

Des études récentes suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle important dans les infections virales telles que les infections à SARS-CoV et à infections à SARS-CoV-2. Nous avons passé en revue ici les connaissances actuelles sur le rôle du stress oxydatif dans les infections par SARS-CoV-2.

Chapitre 1 :
covide-19

1 Historique

L'émergence récente, en 2002 à 2003, de l'épidémie de SRAS, et l'identification du pathogène responsable, une espèce nouvellement apparue dans la population humaine, a conduit à un regain d'intérêt et à une intensification considérable de la recherche sur les virus. Les premiers coronavirus humains ont été identifiés dans les années 1960 dans le cadre d'infections bénignes des voies respiratoires supérieures. Ils ont longtemps été considérés comme l'un des agents responsables du rhume les plus courants pour les rhinovirus. Même lorsqu'ils sont rapides, certains travaux ont suggéré qu'ils sont associés à des infections respiratoires plus graves, à des entéropathies, et que ces virus ont longtemps été marginalisés chez l'homme. La plupart des données virologiques sur les coronavirus pré-SRAS concernent le domaine vétérinaire, où ces virus peuvent provoquer des infections graves avec de graves conséquences économiques sur les élevages avicoles et porcins en particulier. Depuis 2003, 24 nouveaux coronavirus ont été identifiés, trois chez l'homme, dix chez d'autres mammifères et 11 chez les oiseaux. Le nombre de séquences de coronavirus référencées dans GenBank en juillet 2007 était de 3000, dont 264 complètes provenant de 25 espèces différentes de coronavirus, une exponentielle des données génétiques disponibles concernant ces virus (Vabret, Dina, Brison, Brouard, & Freymuth, 2009).

Concernant l'épidémie actuelle, la pathologie se nomme maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19, « CO » pour corona, « VI » pour virus, « D » pour disease (maladie en anglais) et 19 pour l'année de son apparition (2019) (DROUAZ & KADRI, 2020).

2 Définition

Covid-19 est une maladie causée par un virus qui infecte généralement les cellules qui expriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) à leur surface. Ces cellules se trouvent principalement dans les voies respiratoires, mais aussi au niveau gastro-intestinal, rénal et cardiaque (DROUAZ & KADRI, 2020).

3 Classification et taxonomie

Selon la Commission internationale sur la taxonomie virale des virus, les CoV sont classés dans l'ordre des Nidovirales, une famille des Coronaviridae et une sous-famille des Coronavirinae. Sur la base de preuves sérologiques antérieures et de données génomiques récentes, la famille des Coronaviridae se compose de deux sous-familles, la sous-famille Torovirinae et de la sous-famille Orthocoronavirinae de quatre genres: Alphacoronavirus, Betacoronavirus et Deltacoronavirus, Gammacoronavirus (Hozhabri et al., 2020).

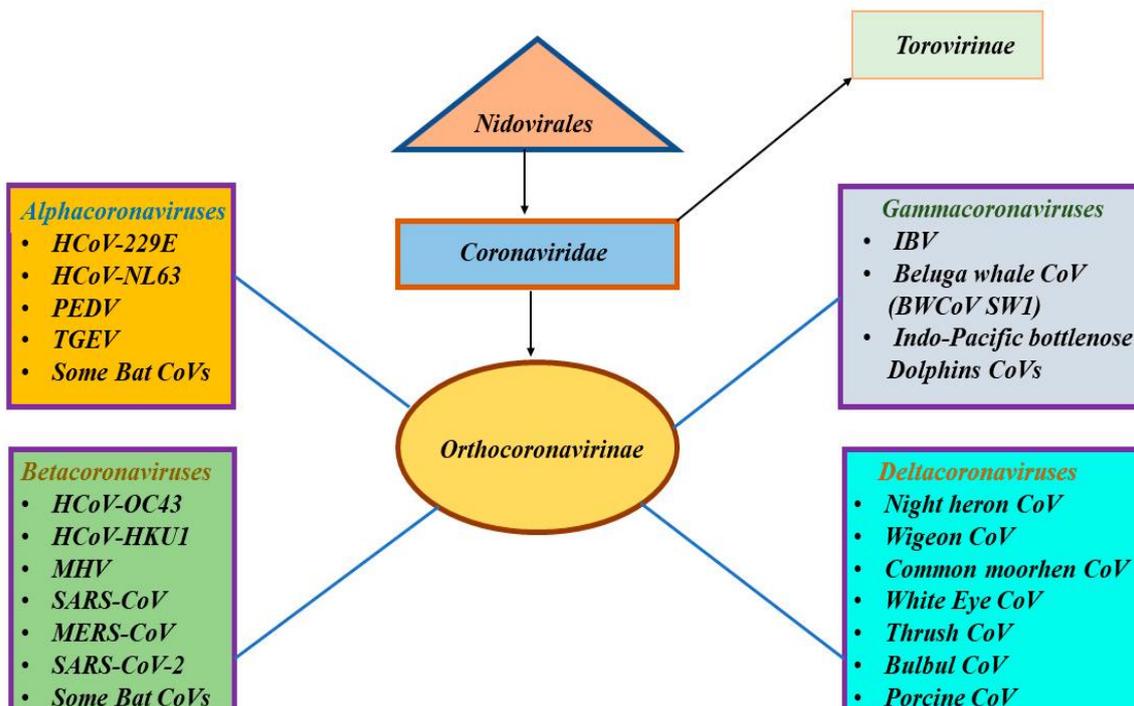


Figure 1 : classification des différents types de coronavirus au sein de la famille des coronaviridae, de la sous-famille des orthocoronavirinae et des genres respectifs: alpha, beta, gamma et deltacoronavirus. Le SARS-CoV-2 est classé parmi les bêta-coronavirus(Ashour, Elkhatib, Rahman, & Elshabrawy, 2020).

4 Origine

Le CoV peut être isolé de divers animaux, notamment des oiseaux, du bétail et tels que des chameaux, des chauves-souris, des rats civettes, des chiens et des chats. Le CoV animal est connu pour provoquer des maladies aiguës chez de nombreuses espèces animales et peut entraîner des pertes économiques pour les animaux domestiques ou les oiseaux. Les animaux domestiques peuvent jouer un rôle important en tant qu'hôtes intermédiaires permettant la transmission du virus d'une personne à l'autre. Les genres Gamma- et Deltacoronavirus provoquent des maladies chez les oiseaux, mais ils peuvent également infecter les mammifères. Ces CoV animaux comprennent le virus de la gastro-entérite, le virus de la peste porcine, le virus de la bronchite infectieuse chez les volailles et plus récemment, le virus de la diarrhée aiguë chez les porcs. Cependant, les CoV animaux qui peuvent également infecter les humains peuvent transmettre la maladie par transmission interhumaine.

D'autre part, les Alpha- et Betacoronavirus n'infectent que les mammifères et provoquent généralement des maladies respiratoires chez l'homme; parmi eux, les souches 229E, OC43, HKU1 et NL63 sont les plus répandues, infectant les jeunes enfants, les nourrissons et les enfants en bas âge ainsi que les personnes âgées(Hozhabri et al., 2020).

5 Structure

Le coronavirus est enveloppé par un virus à ARN simple brin. Ils ont la particularité d'avoir l'ARN le plus long de tous les virus à ARN, constitué de 27 000 à 32 000 bases. Ce génome est limité en 5' et polyadénylé en 3'. Les coronavirus sont des virus globulaires, d'une taille d'environ 100 nm, avec une bicouche lipidique dans laquelle diverses protéines sont attachées. Tout comme l'ADN génomique présent dans le noyau de nos cellules, l'ARN génomique du coronavirus porte les informations nécessaires à la production de nouveaux virions. Plus de dix trames de lecture composent la propagation. Deux ORF, appelés ORF1a et ORF1b (figure 2), forment un tiers de ce génome, codent deux polyprotéines, pp1a et pp1b. Ces deux ORF ont un codon de début et de fin unique. Par conséquent, ils ne forment qu'une seule et unique lecture. La biosynthèse des deux polyprotéines est rendue possible par une modification du cadre de lecture induite par un secondaire spécifique de l'ARN génomique, un pseudo-nœud, qui induit la fracturation inverse d'une base sur le ribosome. Pp1a et pp1b sont des précurseurs de 15 à 16 protéines structurales, dites non structurales protéines (nsp), qui seront produites par auto-clivage des deux précurseurs (Redha, 2020).



Figure 2: structure du génome des coronavirus (Segondy, 2020)

Les autres glycoprotéines d'enveloppe sont les protéines M, E et pour les coronavirus du groupe 2, l'hémagglutinine estérase HE. La capsid virale est de symétrie hélicoïdale, elle est constituée de la protéine N, qui est étroitement liée à l'ARN génomique. La protéine S est une glycoprotéine membranaire de ce type organisée en triplets et constituée de sous-unités appelées S1 et S2. La protéine S joue un rôle primordial dans les phases du cycle viral : elle est responsable des virions atteignant les cellules cibles par sa sous-unité et détermine en grande partie la nutrition des tissus de l'hôte et des fantômes. Il est également responsable de la fusion membranaire par la sous-unité S2. De plus, c'est une cible majeure des systèmes immunitaires cellulaires et humoraux, et induit la formation d'anticorps (Vabret et al., 2009).

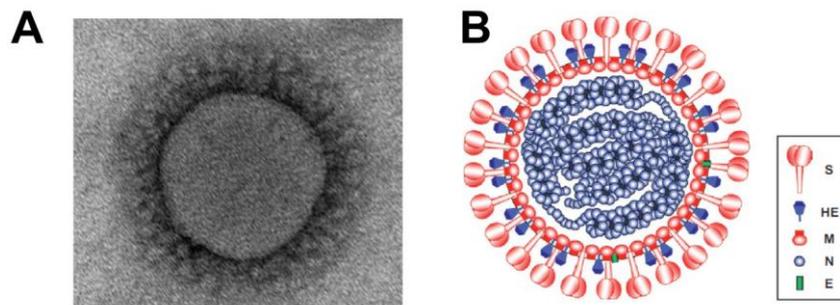


Figure 3: morphologie des virions et détails sur la structure des virions des coronavirus. (A) Micrographie électronique montrant la morphologie de HCoV-OC43. (B) Représentation schématique d'un virion de Betacoronavirus. S, protéine de pointe ; HE, protéine d'hémagglutinine-esterase ; M, protéine de membrane ; N, protéine de nucléocapside ; E, protéine d'enveloppe(Stodola, 2016).

6 Présentation clinique

6.1 Les symptômes

Les symptômes les plus courants de l'infection par le SRAS-CoV-2 sont la fièvre, la toux, l'essoufflement, la fatigue et la diarrhée, dont certains correspondent à la définition du syndrome grippal, et sont particulièrement difficiles à distinguer des autres virus respiratoires.

D'autres symptômes ont également été rapportés chez des patients atteints du SRAS-CoV-2 : anosmie, survenant dans les premiers jours des symptômes ; symptômes cutanés tels que l'urticaire ou l'érythème polymorphe ; type neurologique d'encéphalite, type psychotique, type de conjonctivite ou d'uvéite et enfin type de myocardite. D'autres symptômes extra respiratoires peuvent également être retrouvés avec le virus de la grippe car il montre une cohorte américaine de 89 999 adultes hospitalisés avec un diagnostic certain du virus mais dont 46,5% de diagnostics non respiratoires, que l'encéphalite, la myocardite, l'embolie pulmonaire ou l'hépatite ont été retenues (Loubet, Bouzid, Debray, & Visseaux)

6.2 Cycle de réplication

Le virus se réplique dans la cellule eucaryote. Les virus se lient aux récepteurs de surface, aux virions et la fusion cellulaire se produit à la surface de la cellule à l'intérieur de l'endosome, suivant le virus (ACE2 pour le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2)(Redha, 2020). Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, machinerie cellulaire par laquelle les gènes se répliquent dans deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui clivent de nombreuses protéines nécessaires au cycle viral, s'assemblent en un complexe de transcription et de réplication (ARN-polymérase ARN-dépendant)(BOUZIDI, 2020).

Le génome viral est traduit pour produire des protéines 1a et 1ab. Ces protéines 1a et 1ab sont traitées par le virus pour produire une variété de protéines virales, y compris des polymérases ARN-dépendantes, des protéines qui remodelent les membranes pour former des structures utilisées comme sites pour la synthèse d'ARN viral, des enzymes qui favorisent plusieurs étapes de la synthèse structurelle du Coiffe 5'-terminal et une exo nucléase impliquée dans la lecture lors de la réplication du génome. D'autres protéines virales sont codées par un ensemble d'ARNm qui partagent une séquence leader commune (5'UTR) à la fin 5'. La synthèse par lots d'ARN se produit dans le brin négatif de l'ARN. La plupart du brin positif n'est pas copié, car il apparaît lorsque la polymérase le termine jusqu'au 5' UTR. L'ARN à brin négatif résultant, avec la séquence 3'UTR à la fin, est ensuite transcrit pour former. Ces ARNm sont traduits pour former des protéines non structurales. Les protéines M, S et E attachées sont insérées dans la lumière du réticulum endoplasmique, puis migrent vers le site d'assemblage viral, le réticulum endoplasmique médié par Golgi. L'ARN brin négatif complet est produit et modélisé pour la synthèse de l'ARN brin positif, qui est ensuite enveloppé par la protéine N. La nucléocapside pénètre dans l'ERGIC, produisant une membrane contenant les protéines S, E et M. Les particules virales sont transportées vers la membrane plasmique des vésicules à paroi lisse et libérées de l'exocytose lorsque la vésicule fusionne avec la membrane plasmique (Redha, 2020).

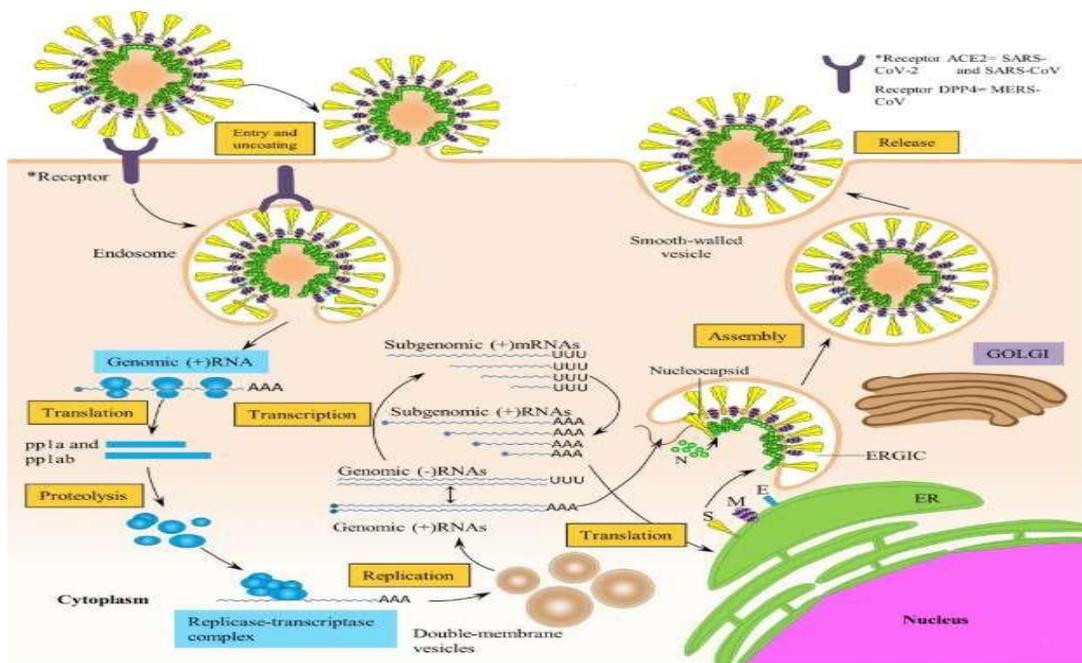


Figure 4: cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes. Le virus se lie à un récepteur à la surface des cellules (ACE2 pour le SARS-CoV et le SRAS-Cov-2 ; DPP4 pour le MERS-CoV et le SARS-Cov 2)

7 Méthodes de dépistage

Pour détecter ce nouveau coronavirus, l'approche moléculaire est la première ligne de méthodes pour confirmer les cas suspects. L'analyse des acides nucléiques est la principale technique en laboratoire. D'autres méthodes telles que les tests d'antigène viral ou d'anticorps sont également des tests précieux de courte durée pour détecter une nouvelle infection à coronavirus. En cas de suspicion d'infection à coronavirus, le dépistage du coronavirus est effectué à l'hôpital ou analysé. Il s'agit de prélever un écouvillon nasopharyngé d'une partie du nez à l'aide d'un long coton-tige (figure 5). Sécrétions nasales, sang, crachats et sécrétions broncho-alvéolaires prélevés chez des patients suspectés d'être utilisés en clinique.

Les échantillons sont soumis à des tests sérologiques et moléculaires spécifiques au SARS-CoV-2 pour un diagnostic en laboratoire. Les tests sérologiques utilisent un dosage immuno-enzymatique (ELISA) ou Western blots qui détecte des protéines SARS-CoV-2 spécifiques. Les approches moléculaires sont basées sur la PCR en temps réel (RT-PCR) ou l'hybridation Northern blot ciblant des gènes SARS-CoV-2 spécifiques. Les antigènes viraux présents dans les échantillons cliniques sont détectés en utilisant le dosage immuno-fluorescent direct (IFA)(DROUAZ & KADRI, 2020).



Figure 5: prélèvement nasopharyngé dans la partie haute du nez à l'aide d'un long coton-tige

Chapitre 2 :

Généralistes sur le stress oxydatif

La gravité et l'impact de la maladie COVID-19 sont des indicateurs utilisés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour évaluer le type de grippe pandémique. En raison de la grande surface exposée au virus, le COVID-19 a tendance à envahir les poumons (Cascella, Rajnik, Aleem, Dulebohn, & Di Napoli, 2021). Diverses maladies pulmonaires, y compris l'apnée, peuvent provoquer une hypoventilation alvéolaire, une vasoconstriction de l'artère pulmonaire et des modifications périodiques de l'hypoxémie, qui peuvent toutes entraîner une formation accrue d'états d'oxydation réactifs (ROS), qui est un état de stress oxydatif (Lu et al., 2016).

1 Le stress oxydant (SO)

Qu'est-ce que le stress oxydatif ? ; Ceci est le résultat d'un déséquilibre entre la formation de radicaux libres et la défense antioxydante de l'organisme. Les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle important en tant que second messager dans de nombreuses cascades de signaux intracellulaires, visant à maintenir l'homéostasie de la cellule (Burton & Jauniaux, 2011). Ils peuvent également provenir de sources externes, et lorsque trop de radicaux libres externes sont fournis, ils provoqueront un déséquilibre (Gutteridge, 1993). Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des EOA dans notre organisme. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses comme les cancers ou les maladies cardio-vasculaires et principalement les maladies respiratoires.



Figure 6: la balance oxydants/antioxydants en équilibre

2 Origine de SO

Des facteurs externes (exposition prolongée aux UV, pollution, pesticides, infection) ; mode de vie (tabac, alcool, alimentation déséquilibrée, sport intense, stress, fatigue) (figure 7) ; une déficience nutritionnelle en un ou plusieurs antioxydants comme les vitamines et les oligoéléments 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 (Alain favier, 2003)



Figure 7: Les origines de stress oxydatif

3 Les radicaux libres

3.1 Définition

Radicaux libres sont des molécules très actives, présentant un ou plusieurs électrons non appariés (Tessier & Marconnet, 1995) et c'est cette enveloppe électronique incomplète qui leur confère leur grande réactivité : ils réagissent avec des différentes molécules plus stables pour capter les électrons.

Les radicaux libres sont des espèces chimiquement instables .leur durée de vie est généralement très courte (Tessier & Marconnet, 1995).

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 (Burton & Jauniaux, 2011).

3.2 Les types des radicaux libres

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' $O_2^{\bullet-}$ et l' OH^{\bullet} , ou NO .D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme $1O_2$, 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)(Alain favier, 2003)

ROS	Formule chimique
Radical anion superoxyde	$-O_2^\circ$
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂
Trioxygène 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 et ROOH
Radical alkoxyde	RO $^\circ$
Radical oxyde nitrique	$^\circ$ NO
Hypochlorite	ONOO $^\circ$
Peroxynitrite	ClO-

Tableau 1: réactives et précurseurs de radicaux

3.3 Rôle des ROS

Le rôle des EOA est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration (J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defrainge, c. charlier, J.P. chpelle, 2007)

- effets physiologique :
 - Tuer les micro-organismes
 - Second messenger (H₂O₂)
 - Différenciation et prolifération cellulaire
 - Régulation de la transduction du signal et de la transcription
- effets pathologique
 - Apparition des maladies et le vieillissement.
 - Dommmages oxydatifs des molécules, des cellules et des tissus

3.4 Sources des ROS

Les RL peuvent être d'origine exogène : produits des radiations (rayons X et lumière UV), polluants l'air (N, NO,), solvants organiques, drogues, xénobiotiques , figure 8...



Figure 8: les sources exogènes des radicaux libres

lors qu'ils sont d'origines endogène ils sont produits en majorité en niveau des chaînes respiratoires mitochondriales des cellules des organismes aérobies (figure 9)(Tessier & Marconnet, 1995).

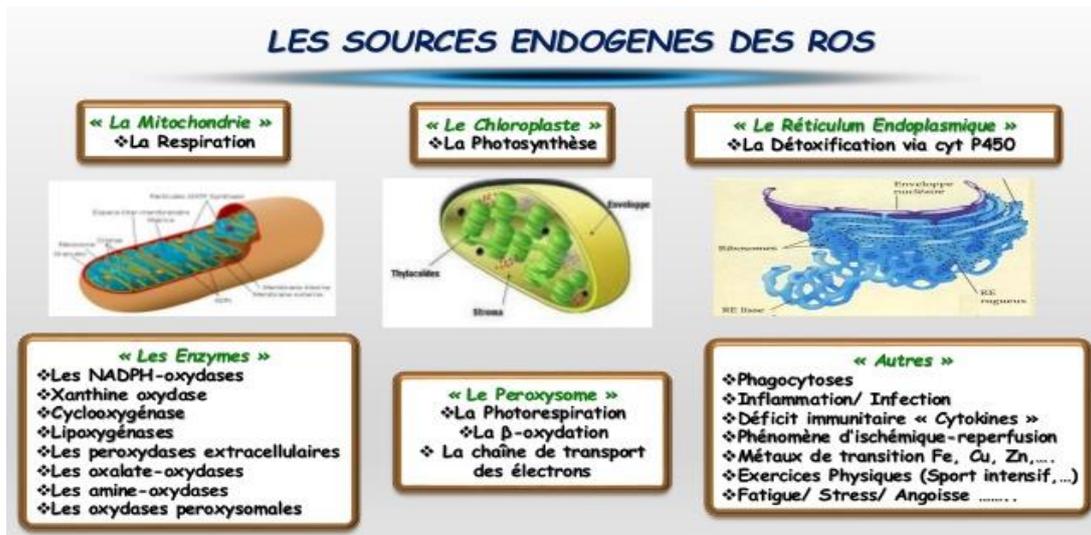


Figure 9: les sources endogènes des radicaux libres

3.5 Défenses antioxydant

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes (figure 9)(J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defrainge, C. Charlier, J.P. Chpelle, 2007)

Un antioxydant est défini comme toute substance qui peut retarder, prévenir ou réparer les dommages oxydatifs de la molécule cible (Halliwell B and Gutteridge J M C, 2007). Ainsi, les

antioxydants peuvent être utilisés pour contrôler la teneur en substances réactives afin de minimiser les dommages oxydatifs(Tang S Y and Halliwell B , 2010)

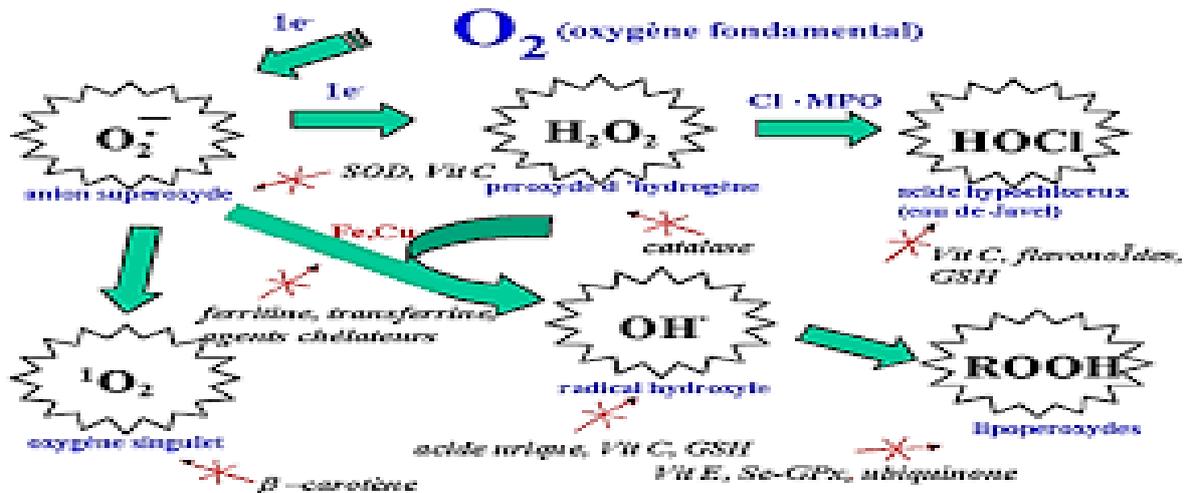


Figure 10: espèces réactives oxygénées et systèmes de protection permettant de limiter leur effet toxique

On distingue deux systèmes de défense (figure 10)

- Systèmes de défense enzymatique : Les trois principaux représentants de l'équipement enzymatique antioxydant sont la catalase, le superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase(Tessier & Marconnet, 1995).
 - Le superoxyde dismutase (SOD) : Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène.
 - Les glutathion peroxydases (GPxs) La GPx est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés(J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defrainge, c. charlier, J.P. chpelle, 2007).
- Système antioxydants non enzymatique : Le corps humain dispose d'une deuxième ligne de défense «piégeurs de radicaux libres», ces piégeurs sont principalement fournis par la nourriture, et leur rôle principal est de neutraliser les effets toxiques des ROS, limitant ainsi tout dommage à l'intégrité cellulaire(Rahali ouerdia) se sont :Le glutathion et les protéines-thiols, La vitamine C, la vitamine E, Les caroténoïdes, Le Coenzyme Q10, L'acide urique, La bilirubine, Les polyphénols, les oligoéléments tel que : sélénium, Le cuivre, Le zinc.

La supplémentation : La supplémentation en antioxydants est très controversée. Une alimentation sûre et équilibrée (légumes, fruits, poisson, etc.) peut théoriquement fournir à

notre corps suffisamment d'antioxydants et d'oligo-éléments pour maintenir l'EOA à un niveau minimum

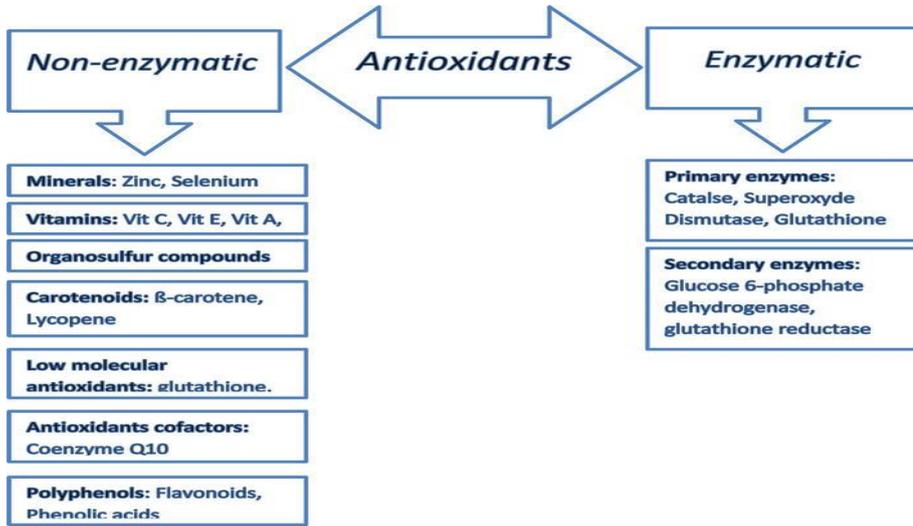


Figure 11: D'éférent types des antioxydants

Chapitre 3 :
Covid-19 et stress oxydatif

La pathogénèse de l'infection par le nouveau coronavirus COVID19 fait l'objet de recherches actives dans le monde entier, pour comprendre le mécanisme moléculaire du COVID -19, dans le but de déterminer les caractéristiques cliniques spécifiques des patients atteints de COVID-19, et fournir des alternatives de traitement pour minimiser leur la gravité. (Beltrán-García et al, 2020)

Le coronavirus est un type courant de virus à ARN qui peut provoquer de graves infections des voies respiratoires (Samir –D, 2020) dans laquelle l'interaction entre le virus et les cellules cibles, le rôle du système immunitaire et la réponse systémique du corps à ces événements sont étroitement liés (Chernyak, B et all, 2020), 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(Samir –D, 2020)

1 Stress oxydatif déclenché par des virus respiratoires

Les infections des voies respiratoires provoqué par les virus telles que la grippe (IV), le virus respiratoire syncytial humain (VRS), le virus rhino humain (VHR), le virus méta-pneumo humain (VMPH), le virus para-influenza et les virus adéno et corona (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS-CoV) constituent un groupe de maladies qui touchent des millions de personnes (Khomich, O et all, 2018). Dans certains cas, la maladie peut s'aggraver et entraîner des complications et des syndromes cliniques communs, notamment la congestion nasale, la toux, les maux de gorge et la fièvre, chez les personnes à haut risque, telles que les personnes âgées, les enfants et les patients immunodéprimés (Fernandes, I et all, 2020)

Il existe une association entre stress oxydatif et l'inflammation (H. Sies, 2015). Les virus qui infectent le système respiratoire résultent une augmentation de la formation de ROS et entrainer un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, ce qui conduit à des dommages cellulaires (Baqi, H et al, 2020)

Les virus respiratoires induisent des enzymes générant des ROS, notamment le nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate oxydases (NADPH oxydases, Nox) et la xanthine oxydase (XO), ces derniers sont traités avec le Chlorure de dibenziodolium (DPI) (Khomich, O et al, 2018) qui va atténuer la production de ROS induite par le IV le HRSV et le HRV et qu'il avait une faible spécificité pour les Nox par rapport à d'autres flavoprotéines (Altenhofer, S et al, 2015) On a plusieurs NADPH oxydases sont impliquées dans la production de ROS : Nox1, Nox2, Nox4 et Duox2 (Figure 1). Nox2 est une enzyme phagocytaire et leur activation nécessite la phosphorylation de sa sous-unité régulatrice p47phox/NCF1 (facteur cytosolique neutrophile 1) (Bedard, K et al, 2007). la production des ROS médiée par Nox2 et s'effectuer dans les endosomes des macrophages alvéolaires (Fink, K et al, 2008). En outre, le passage de neutrophiles et de monocytes de la circulation sanguine vers le site de l'infection peut conduire à la production accrue d'anions superoxyde par Nox2 au cours de l'infection. D'autres NADPH oxydase, Nox4, s'est une source de ROS dans les cellules cancéreuses du poumon ou dans les cellules épithéliales des voies respiratoires primaires infectées par le VI ; Nox1, leur knock-out augmente la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (H. Sies, 2015).

Une autre enzyme génératrice de ROS, XO, elle catalyse la conversion de l'hypo-xanthine en xanthine, puis en acide urique, et dans le métabolisme des bases nucléiques puriques (Nadiezhdacantu-Medellin, Eric E Kelley, 2013). Ce dernier est inhibé par l'allopurinol, qui est un inhibiteur efficace de la production d'O₂⁻ (Akaike, T et al, 1990)

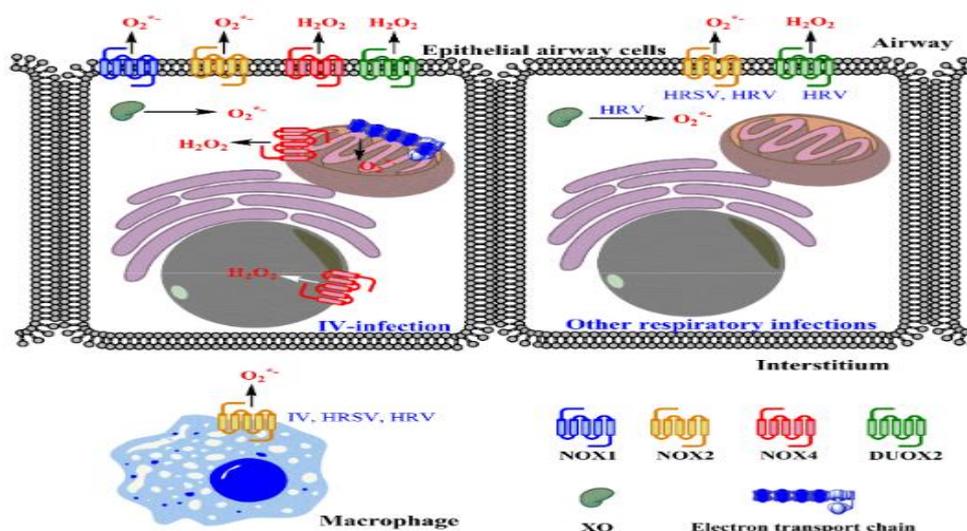


Figure 12: sources d'espèces réactives de l'oxygène(ROS) dans les cellules épithéliales des voies respiratoires infectées

2 Comment le covid19 induit a un stress oxydatif :

Il existe une corrélation entre le stress oxydatif et l'infection par le SRAS-CoV2. Ce virus, qui attaque principalement les voies respiratoires (Rivas-Arancibia,, 2020). La gravité et le risque de mortalité de l'infection par le SRAS-CoV-2 ou La maladie de Covid-19 a été associée à l'âge(Livan Delgado-R ,Fernando M, 2020), l'hypertension, l'obésité et l'immunosuppression(Kalyanaraman, B., 2020).

A ce jour, il existe trois hypothèses suggéré :

D'abord, le génome du virus SARS-CoV code pour un groupe de protéines dites accessoires Open Reading Frame. La protéine ORF3a du SRAS est l'une de ces protéines et induit l'activation des macrophages par plusieurs mécanismes, la protéine ORF3a du SRAS, déclenche également des dommages lysosomaux et un dysfonctionnement activant l'inflammasome NLRP3 (Lara, P. C., Macías-Verde, D., & Burgos-Burgos, J. , 2020) on régulant les flux ioniques et la production de mtROS (Outlioua, A., 2021)

Ensuite, il existe des preuves expérimentales que le complexe SARSCoV2-protéine S d'IgG de COVID19 induit une réponse super-inflammatoire dans les macrophages. L'activité anti-inflammatoire excessive de ce complexe immunitaire est associée à une glycosylation altérée dans la queue Fc des IgG.(Hoepel, W.,, 2020)

Finalement, il a été montré que le SARSCoV2 pouvait infecter efficacement les monocytes et stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires IL1 β , IL6 et TNF.

La production massive de mtROS favorise la réplication du virus et l'activation des monocytes. Cependant, on ne sait pas encore à quel point le stress oxydatif est important dans les macrophages des patients COVID19 (Chernyak, B et al, 2020)

La protéine S qui se trouve à la surface du virus se lie le virus à la cellule hôte en formant un homotrimère qui adhère à la partie supérieure du virus, accélérant ainsi la liaison entre l'enzyme ACE2 des cellules des voies respiratoires inférieures et le virus enveloppé (Baqi, H et al, 2020). Le virus pourrait stimuler une dérégulation épithéliale en réduisant la présence des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA 2) à la membrane des cellules épithéliales par deux mécanismes (figure 2) :

1) **l'internalisation** : après que la protéine S du SRAS-CoV2 se lie à l'ECA 2,

2) **l'inhibition** : principalement par la désintégrine et le métallo protéase, ADAM-17, également connue sous le nom d'enzyme de conversion du facteur de nécrose tumorale alpha (TACE). Augmentation de l'expression de l'ADAM-17 qui est une enzyme avec diverse fonctions, l'une d'entre elles étant l'excrétion de l'ACE2 membranaire est causée par La présence de médiateurs viraux et de cytokines pro-inflammatoires à l'intérieur des cellules épithéliales

Cette dysrégulation se caractérise par une faible production d'Ang, qui entraîne une augmentation de la production de ROS par une faible quantité d'oxyde nitrique (NO) et une grande quantité de peroxy-nitrite (ONOO-) (Rivas-Arancibia, S et al, 2020).

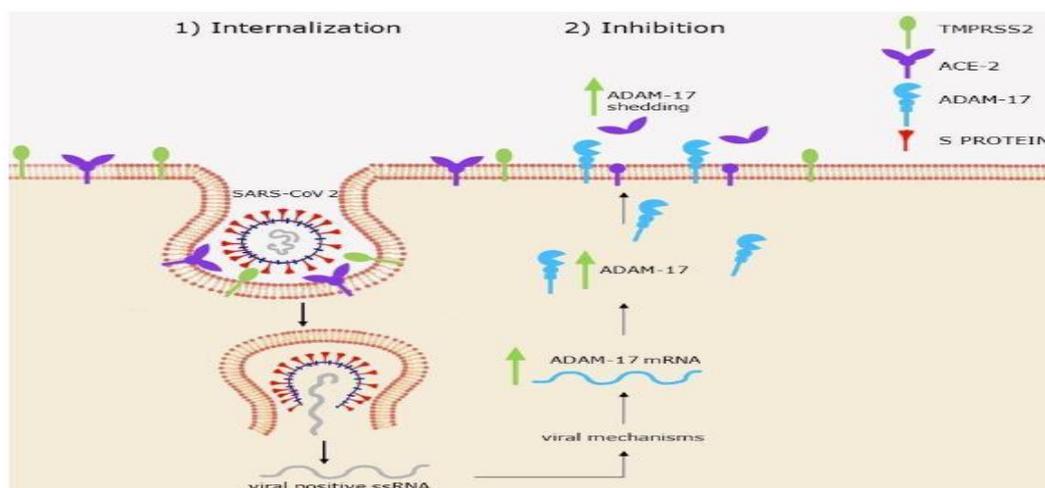


Figure 13: mécanismes du SRAS-CoV2 pour diminuer la présence de l'ACE-2 dans la membrane cellulaire

- La production d'un SO se fait par :

2.1 L'activation de l'angiotensine 2

Le stress oxydatif est considéré comme un acteur clé du COVID-19 (Delgado-Roche, L. ; Mesta, F., 2020), il est démontré que l'affinité du SARS-CoV-2 pour l'ACE2 est 1 à 2 fois plus élevée que celle du virus le SARS-CoV (Lei, C et al, 2020).

Ce mécanisme implique l'activité de l'ACE2, qui clive l'octapeptide de l'angiotensine II (Ang II) précédemment produit par l'ACE. L'Ang II est un vasoconstricteur efficace, qui joue un rôle clé dans l'augmentation de la pression artérielle. Il est transformé par l'ACE2 pour induire une vasodilatation et est aggravé par la production d'Ang 1-7, un peptide aux puissants rôles vasodilatateurs qui est généré au cours de ce processus. La liaison du SRAS-CoV-2 à l'ACE2 résulte l'entrée du virus dans la cellule, réduisant ainsi la biodisponibilité de l'ACE2 (Beltrán-García, J et al, 2020).

En raison de la fonction de protection de l'ACE2. "La diminution des niveaux d'ACE2 est liée à des phénotypes cliniques défavorables et son rôle clé est dans la pathogenèse du SRAS-CoV-2 (Gan, R. et al, 2020). Les données décrites dans la pathogenèse du SARS-CoV-2 ont montré que lorsque l'Ang II se lie au type 1 l'angiotensine (Valente, A.J et al, 2012), l'Ang II peut réguler l'activation du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase (NOX). L'activation des NOX est l'un des principaux facteurs contribuant à la formation des ROS, notamment les anions radicaux superoxyde (O₂⁻) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Par conséquent, la biodisponibilité réduite de l'ACE2 après la liaison au SRAS-CoV-2 permet à l'Ang II d'interagir avec l'AT1R, et l'AT1R transmet des signaux pour activer la NADPH oxydase et induire un stress oxydatif et une inflammation (Figure 3), ce qui à son tour conduit à la gravité du COVID-19 (Beltrán-García, J et al, 2020).

Il est démontré que la NADPH oxydase-2 (NOX-2) est surexprimée chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, entraînant une augmentation du stress oxydatif (Violi, F et al, 2020). En accord avec ces résultats, d'autres auteurs ont montré dans les macrophages que le blocage de NOX-2 améliore le phénotype de la maladie en raison de la réduction du stress oxydatif. Fait intéressant, lorsqu'elles sont stimulées par des cytokines pro-inflammatoires et d'autres agonistes, les cellules endothéliales peuvent mobiliser la protéine NOX, ce qui contribue au stress oxydatif local, qui à son tour conduit à un dysfonctionnement endothélial (Libby, P.; Lüscher, T, 2020).

D'autres mécanismes connexes liés à l'ACE2 et au stress oxydatif dans la pathogenèse de COVID-19 incluent les ROS produits par la NAD (P) H oxydase, qui entraînent un dysfonctionnement endothélial, ce qui réduit la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, qui à son tour entraîne une vasoconstriction, déséquilibre redox et dysfonction endothéliale. Par conséquent, lorsque l'ACE2 est dysfonctionnel ou que son niveau est réduit en raison du SRAS-CoV-2, le système classique rénine-angiotensine-aldostérone (RASA), en particulier ACE2-Ang-(1-7)-axe Mas, deviendra un puissant oxydant (Beltrán-García, J et al, 2020).

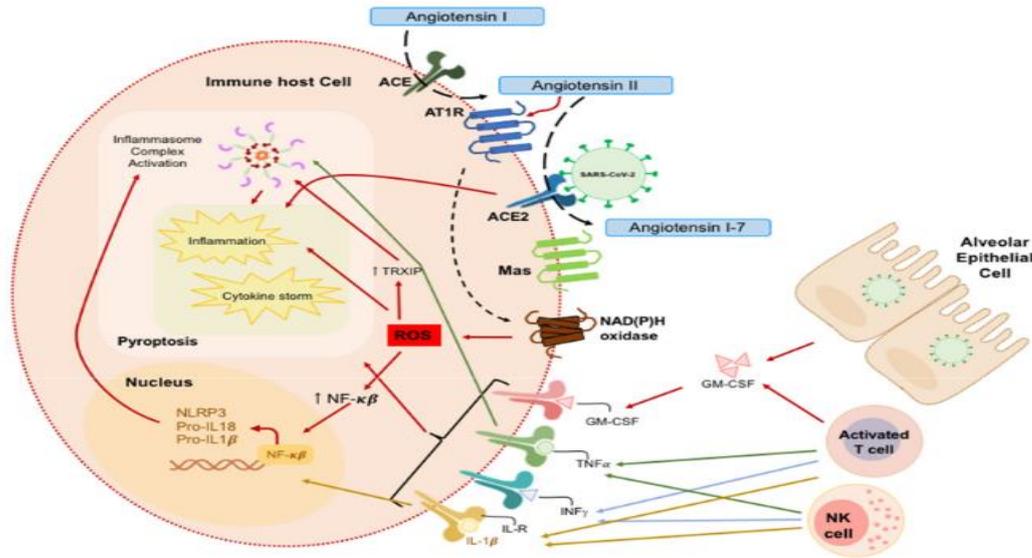


Figure 14: pathogénie moléculaire du SRAS-CoV-2. Le virus du SRAS-CoV-2 peut se lier à des récepteurs spécifiques dans les cellules hôtes, comme les cellules épithéliales alvéolaires ou les cellules immunitaires, en déclenchant une cascade inflammatoire par l'activation des inflammasome, généralement par le biais de NLRP3, et en endommageant, voire en tuant, les cellules hôtes. Les cellules hôtes immunitaires, comme les macrophages et les monocytes, sont activées par le virus par une voie directe ou indirecte, et contribuent à la réponse de l'hôte en provoquant une inflammation et une tempête d'a cytokines. D'autres cellules immunitaires, comme les cellules NK et les cellules T, peuvent contribuer à la réponse immunitaire. D'autre part, l'Ang II est transformé par l'ACE2 en Ang I-7. L'Ang II contribue à la production de ROS dans un mécanisme dépendant du NAD(P) H grâce à l'axe ACE2-Ang-(1-7)-Mas. AT1R médie la production de ROS par un mécanisme dépendant du NADH et des NADPH oxydases. Les ROS contribuent à la surexpression du facteur nucléaire κB (NF-κB) et du TXNIP. NF-κB augmente l'expression de NLRP3, pro-IL-18 et pro-IL-1β, tandis que TXNIP module la structure de NLRP3, permettant ainsi l'assemblage de l'inflammasome NLRP3 et facilitant l'auto-clivage de la pro-caspase-1 (pro-casp-1). ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; GM-CSF : facteur de stimulation des granulocytes-macrophagecolony ; TNF : facteur de nécrose tumorale ; INFγ : Interféron gamma ; IL-R : InterleukinReceptor ; AT1R : Angiotensine de type 1 ; NADPH oxydase : nicotinamide adeninedinucleotidephosphateoxidase ; ROS : reactiveoxygen species. TXNIP : protéine d'interaction/inhibition de la thiorédoxine. Cette figure est adaptée des travaux de Merad et al. (Merad, M. ; Martin, J.C, 2020).

2.2 Affecter le Hb des globules rouges

Le SRAS-CoV-2 peut également se lier aux molécules d'hémoglobine des globules rouges, provoquant des dommages structurels, réduisant la quantité d'hémoglobine et libérant des ions de fer nocifs dans le sang. La décomposition de l'hémoglobine entraîne une diminution de la capacité du sang à transporter l'oxygène et l'accumulation de fer libre augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène. Ces deux événements entraînent le développement d'un stress oxydatif, des dommages oxydatifs aux poumons, puis des dommages à tous les autres tissus et organes (g.d. mironova1, n.v. belosludtseva1, et al, 2020)

Les données de scientifiques chinois indiquent que la protéine membranaire de surface (glycoprotéine de surface) du SRAS-CoV-2 peut se lier à la chaîne 1- β des molécules d'Hb des globules rouges, permettant aux ions fer de remplacer l'hème (Liu W, Lih, 2020).

Les ions de fer libres libérés par l'hème peuvent pénétrer dans le sang et se diffuser dans les tissus (g.d. mironova1, n.v. belosludtseva1, et al,2020)

.Afin de lier les ions fer nocifs, de grandes quantités de ferritine (la principale protéine de stockage du fer) sont produites dans le cadre de la réponse physiologique normale à la surcharge en fer(Chenn, et al, 2019) ;(Zhou B et al, 2020). C'est pourquoi la ferritine sérique est considérée comme un marqueur biochimique du COVID-19(Shoenfeld Y, 2020).

En l'absence d'ions fer, l'Hb affectée ne peut plus se combiner avec l'oxygène et le dioxyde de carbone, ce qui signifie qu'elle ne peut plus remplir ses fonctions (Liu W, Lih, 2020). Elle devient inutile, juste portée par le sang, et le virus se fixe sur sa porphyrine, Sans fournir d'oxygène aux tissus. Cela conduira éventuellement au développement d'une hypoxie puis à des lésions tissulaires.

De nombreuses études ont montré que le corps peut compenser ce manque d'oxygène dans les tissus en forçant les cellules rénales à sécréter des hormones telles que l'érythropoïétine, qui favorise la production de nouveaux globules rouges par la moelle osseuse, Les globules rouges nouvellement formés peuvent également être davantage attaqués par le SRAS-CoV-2 (haDaDia et al ,2020).

Les données accumulées lors de l'autopsie des personnes décédées COVID-19 indiquent que les poumons ne sont pas le seul endroit touché par la maladie. Puisqu'il n'y a pas de production abondante de globules rouges fonctionnellement actifs Hb et ROS dans le sang, d'autres organes seront également hypoxiques. Par exemple, le foie peut éventuellement devenir surchargé en éliminant le fer libre potentiellement toxique de la circulation et en le stockant dans le « réservoir de fer » des cellules hépatiques, jouant ainsi un rôle protecteur important(G.D. MIRONOVA1, N.V. BELOSLUDTSEVA1, et al,2020).

L'altération de la fonction hépatique induit à la libération d'une enzyme hépatique dans le sang, dit l'alanine amino-transférase, qui est également une enzyme marqueur du covid19

3 SO et l'inflammation chez les patient atteints covid19

Les SRAS-CoV, particulièrement le SRAS-CoV-2, sont capables de déclencher une "tempête de cytokines" en provoquant une surproduction et une libération des cytokines pro-inflammatoires (Barnes, B.J., 2020), Cela confirme les niveaux élevés de marqueurs inflammatoires découverts chez les patients COVID-19

L'un des marqueurs découverts est la protéine C-réactive non spécifique, qui est un biomarqueur fréquemment utilisé pour le diagnostic de la septicémie. En plus, la gravité et la fatalité du COVID-19 ont été liées à des niveaux plus élevés de cytokines et de chimokines inflammatoires. Les concentrations plasmatiques d'interleukine (IL), comme l'IL-1 β , l'IL-2, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-8, l'IL-10 ou l'IL-17, d'interféron (IFN) γ , de protéine 10 inductible par l'IFN γ , de protéine 1 chimioattractante des monocytes (MCP1), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage inflammatory protein 1 α , and

tumornecrosisfactor-alpha (TNF α) sont aussi considéré comme des médiateur inflammatoire du covid 19 (Beltrán-García, J et al, 2020). Il est observé que pendant l'infection par le SRAS-CoV-2, les macrophages et les neutrophiles produisent une variété d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Merad, M. ; Martin, J.C, 2020), y compris, mais sans s'y limiter, H₂O₂, O₂ et les radicaux hydroxyles (OH) (Wang, et al, 2020).

4 Thérapie antioxydant dans le covid19

De nos jours, le monde cherche à réduire la gravité de stress oxydatif chez les patients atteints de covid 19. Plusieurs essais cliniques soient actuellement en cours (Trujillo-Mayol, et al, 2021). L'utilisation d'une stratégie antioxydant ait été proposée comme thérapie (Beltrán-García et al, 2020)

Au stade de la suppression de l'inflammation pendant COVID19, l'utilisation d'antioxydants semble raisonnable. Cette thérapie devrait prévenir les dommages aux organes et aux tissus causés par la tempête de cytokines et le stress oxydatif]. De plus, les antioxydants qui réduisent le stress oxydatif peuvent entraîner une diminution de la charge virale (Chernyak, B et al, 2020).nombreux antioxydants tels que les vitamines A, C et D, la mélatonine, le resvératrol, le glutathion réduit, la N-acétylcystéine, la silymarine, la quercétine, l'artémisinine, la curcumine, le Boswellia et l'hespéridine sont actuellement évalués dans des essais cliniques. De même, d'autres médicaments ayant des effets antioxydants, comme les statines, la colchicine ou l'amiodarone, ont été suggérés pour traiter.

CONCLUSION...

Conclusion

En résumé, les résultats de recherche et les rapports actuels indiquent que le stress oxydatif peut jouer un rôle important dans les infections virales, en particulier dans le SRAS-CoV-2 et d'autres infections à coronavirus. 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.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Akaike, T.; Ando, M.; Oda, T.; Doi, T.; Ijiri, S.; Araki, S.; Maeda, H. Dependence on O₂-generation by xanthine oxidase of pathogenesis of influenza virus infection in mice. *J. Clin. Investig.* 1990, 85, 739–745.

Alain Favier. (2003). Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique.

Altenhofer, S.; Radermacher, K.A.; Kleikers, P.W.; Wingler, K.; Schmidt, H.H. Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. *Antioxid. Redox Signal.* 2015, 23, 406–427

Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M., & Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186

Bakadia, B et al. (2020). M., Boni, B. O. O., Ahmed, A. A. Q., & Yang, G. The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life Sciences*, 118653.

Baqi, H. R., M. Farag, H. A., El Bilbeisi, A. H., Askandar, R. H., & El Afifi, A. M. (2020). Oxidative stress and its association with covid-19: A NARRATIVE REVIEW. *Kurdistan Journal of Applied Research*, 97-105. doi:10.24017/covid.11

Bedard, K.; Krause, K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 245–313

Beltrán-García, J., Osca-Verdegal, R., Pallardó, F. V., Ferreres, J., Rodríguez, M., Mulet, S., Sanchis-Gomar, F., Carbonell, N., & García-Giménez, J. L. (2020). Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants*, 9(10), 936. <https://doi.org/10.3390/antiox9100936>

BOUZIDI, B. (2020). Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi.

Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(3), 287-299.

C, H. B. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Oxford .

Cantu-Medellin, N.; Kelley, E.E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biol.* 2013, 1, 353–358

Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S., & Di Napoli, R. (2021). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*.

Chenn, Zhou M, Dong X, Qu J, Gongf, Han Y, Qiu Y, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513

Chernyak, B. V., Popova, E. N., Prikhodko, A. S., Grebenchikov, O. A., Zinovkina, L. A., & Zinovkin, R. A. (2020). COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Moscow)*, 85(12-13), 1543–1553. <https://doi.org/10.1134/s0006297920120068>

- De Las Heras, N., Martín Giménez, V. M., Ferder, L., Manucha, W., & Lahera, V. (2020). Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D. *Antioxidants*, 9(9), 897
- Delgado-Roche, L.; Mesta, F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* 2020, 51, 384–387
- Divani, A et al . (2020). A., Andalib, S., Di Napoli, M., Lattanzi, S., Hussain, M. S., Biller, J., ... & Torbey, M. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 104.
- DROUAZ, S., & KADRI, S. (2020). Etude descriptive de la situation actuelle de COVID-19 à M'sila. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- DROUAZ, S., & KADRI, S. (2020). Etude descriptive de la situation actuelle de COVID-19 à M'sila (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA).
- Fernandes, I. . (2020). G., De Brito, C. A., Dos Reis, V. M. S., Sato, M. N., & Pereira, N. Z. (2020). SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
- Fink, K.; Duval, A.; Martel, A.; Soucy-Faulkner, A.; Grandvaux, N. Dual role of NOX2 in respiratory syncytial virus- and sendai virus-induced activation of NF-κB in airway epithelial cells. *J. Immunol.* 2008, 180, 6911–6922
- G.D. MIRONOVA , N.V. BELOSLUDTSEVA , M.A. ANANYAN Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its complications [Review].
- Gan, R.; Rosoman, N.P.; Henshaw, D.J.E.; Noble, E.P.; Georgius, P.; Sommerfeld, N. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. *Med. Hypotheses* 2020, 144, 110024.
- Gutteridge, J. (1993). Free radicals in disease processes—A compilation of cause and consequence. Invited review. *Free Radic Res Commun*, 19, 141-158.
- H. Sies, “Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine,” *Redox Biol.*, vol. 4, pp. 180–183, 2015, doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002
- HaDaDia, MorTeZaZaDeh M, KoLahDouZan K, aLaviang. Does recombinant human erythropoietin administration in critically ill COVID-19 patients have miraculous therapeutic effects? *J Med Virol* 2020; 1: 1- 4
- Halliwell B and Gutteridge J M C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Oxford .
- Hoepel, W., (2020). Chen, H.J., Allahverdiyeva, S., Manz, X., Aman, J., et al. AntiSARSCoV2 IgG from severely ill COVID19 patients promotes macrophage hyperinflammatory responses, bioRxiv, doi: 10.1101/2020. 07.13.190140.
- Hozhabri, H., PicciSparascio, F., Sohrabi, H., Mousavifar, L., Roy, R., Scribano, D. . . . Sarshar, M. (2020). The global emergency of novel coronavirus (SARS-CoV-2): an update of the current status and forecasting. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5648.

- J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defrainge, c. charlier, J.P. chpelle. (2007). *le stress oxidant*.
- Kalyanaraman, B. (2020). Do free radical NETwork and oxidative stress disparities in African Americans enhance their vulnerability to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity?. *Redox biology*, 101721
- Khomich, O., Kochetkov, S., Bartosch, B., & Ivanov, A. (2018). Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*, 10(8), 392. doi:10.3390/v10080392
- Lara, P. C., Macías-Verde, D., & Burgos-Burgos, J. (2020). Age-induced NLRP3 Inflammasome over-activation increases lethality of SARS-CoV-2 pneumonia in elderly patients. *Aging and disease*, 11(4), 756
- Lei, C.; Qian, K.; Li, T.; Zhang, S.; Fu, W.; Ding, M.; Hu, S. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotypedvirus by recombinant ACE2-Ig. *Nat. Commun.*2020,11, 2070
- Libby, P.; Lüscher, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.*2020,41, 3038–3044
- Liu W, Lih. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv* 2020.
- Livan Delgado-R ,Fernando M. (2020). Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome.
- Loubet, P., Bouzid, D., Debray, M.-P., & Visseaux, B. Place des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte: quels changements depuis la Covid-19
- Lu, W., Kang, J., Hu, K., Tang, S., Zhou, X., Yu, S., . . . Xu, L. (2016). Angiotensin-(1–7) inhibits inflammation and oxidative stress to relieve lung injury induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *Brazilian journal of medical and biological research*, 49(10).
- Merad, M.; Martin, J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.*2020
- Outlioua, A. (2021). Exploration des cytokines pro-inflammatoires et de l'inflammasome NLRP3 dans les infections intracellulaires: cas de H. pylori et des virus à ARN (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay; Université Hassan II (Casablanca, Maroc).
- Rahali ouerdia. (s.d.). etude de l'activite antioxydante etantibacteriennedespolyphenolsdes grainsde fenouil sauvage ; mémoire de master à l'universite mouloud mammeri de tizi-ouzoufaculté des sciences.
- Redha, A. M. (2020). Etude épidémiologique de l'efficacité des différents traitements utilisés contre le Coronavirus (COVID-19).

- Rivas-Arancibia, S., Balderas-Miranda, J., Belmont-Zúñiga, L., Martínez-Jáquez, M., Hernández-Orozco, E., Cornejo-Trejo, V., . . . Martínez, E. (2020). Oxidative stress, antioxidant defenses, covid-19 and pollution. *Medical Research Archives*, 8(10). doi:10.18103/mra.v8i10.2254
- Samir, D. (2020). Oxidative Stress Associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) Increases the Severity of the Lung Disease - A Systematic Review. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, 6(3). <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510121>
- Segondy, M. (2020). Les Coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 32-39.
- Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoim-munRev2020*; 102538
- Stodola, J. K. (2016). La protéine d'enveloppe (E) du coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43 est nécessaire pour la formation de virions infectieux dans les cellules épithéliales et neuronales. Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique.
- Tang S Y and Halliwell B . (2010). Medicinal plants and antioxidants: What do we learn from cell culture and *Caenorhabditis elegans* studies, *Biochemical and Biophysical Research Communications*,.
- Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10(1), 1-13.
- Trujillo-Mayol, I., Guerra-Valle, M., Casas-Forero, N., Sobral, M. M., Viegas, O., Alarcón-Enos, J., . . . Pinho, O. (2021). Western dietary pattern antioxidant intakes and oxidative stress: Importance during the sars-cov-2/covid-19 pandemic. *Advances in Nutrition*, 12(3), 670-681. doi:10.1093/advances/nmaa171
- Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F. (2009). Coronavirus humains (HCoV) Human coronaviruses. *Pathol. Biol*, 57, 149-160.
- Valente, A.J.; Yoshida, T.; Murthy, S.N.; Sakamuri, S.S.V.P.; Katsuyama, M.; Clark, R.A.; Delafontaine, P.; Chandrasekar, B. Angiotensin II enhances AT 1 -Nox1 binding and stimulates arterial smooth muscle cell migration and proliferation through AT 1, Nox1, and interleukin-18. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2012, 303, H282–H296.
- Violi, F.; Oliva, A.; Cangemi, R.; Ceccarelli, G.; Pignatelli, P.; Carnevale, R.; Cammisotto, V.; Lichtner, M.; Alessandri, F.; De Angelis, M.; et al. Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biol.* 2020, 36, 101655
- Zarbfian, M., Dayan, S., & Fabi, S. G. (2020). Teachings from COVID-19 and aging—An oxidative process. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(12), 3171-3176.
- Zhang, W. C., Zheng, K., & Geng, D. C. (2020). European Review for Medical and Pharmacological Sciences Letter to the Editor. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(14).
- Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of ferritin, pro-calcitonin, and c-reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *BMC Infect Dis* 2020
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; 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, 1054–1062