

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOU BEKR BELKAID –TLEMCEM–

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers



Département de Biologie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en sciences biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème :

Les plantes médicinales utilisées pour prévenir le stress oxydatif chez les patients COVID-19.

Présenté par :

M^{lle} HADJAM Khadidja

Soutenu le 30-06-2022 devant les membres de jury :

Président :	M ^{me} . BENARIBA Nabila	MCA	Univ. Tlemcen
Encadrant :	Mr. AZZI Rachid	Pr	Univ. Tlemcen
Examinatrice :	M ^{me} MEZOUAR Dounia	MCA	Univ. Tlemcen

Année Universitaire : 2021/2022

Remercîment

Au Professeur AZZI Encadrant du Mémoire

Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir diriger ce mémoire.

J'ai eu le privil ge de pouvoir bénéficier de vos compétences, de vos conseils et de votre disponibilité.

Merci pour votre savoir et votre patience qui ont su motiver mes années d'études.

Ainsi merci de l'aide apportée à la rédaction de ce mémoire.

Je souhaite avoir répondu à l'attente légitime qui J'animais vis à vis de ce travail. Et je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

Au Docteur BENARIBA .N
Président du Mémoire

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites d'accepter la présidence de ce jury.

Nous vous remercions pour la très grande disponibilité et l'attention que vous nous avez toujours accordée, pour votre perfectionnisme et votre souci de transmettre vos connaissances.

Nous vous prions de trouver dans ce travail toute l'expression de notre gratitude.

Au Docteur MEZOUAR .D
Examineur du Mémoire

Nous éprouvons beaucoup de plaisir à vous compter dans notre jury de mémoire.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de tous vos bons conseils donnés lors de nos stages cliniques.

Puissiez-vous trouver dans ce travail, le témoignage de notre reconnaissance et notre admiration pour vos qualités humaines.

ملخص

كوفيد 19 هو مرض شديد العدوى يسببه فيروس كورونا 2 المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة، وقد انتشر هذا الفيروس بشكل كبير في جميع أنحاء العالم. أعلنت منظمة الصحة العالمية تفشي المرض باعتباره حالة طوارئ صحية عامة دولية، مما أدى إلى وفاة أكثر من 2.9 مليون في جميع أنحاء العالم.

تتراوح الأعراض من خفيفة إلى شديدة، وذلك يعتمد على عدة عوامل منها: الإجهاد التأكسدي وهو اختلال التوازن بين إنتاج أنواع الأكسجين المنشط والدفاعات المضادة للأكسدة في الجسم.

الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من نجاح النباتات الطبية في الوقاية من كوفيد 19 و علاج الأعراض المصاحبة له، ومعرفة مدى فاعلية العلاجات العشبية في الحد من الاجهاد التاكسدي، والتي بدورها ستقلل من الالتهابات الخطيرة التي يسببها هذا الفيروس

.للقيام بهذا العمل، قمنا بتحليل بعض المقالات العلمية التي تستند دراساتها إلى استطلاعات ميدانية وغيرها عبر الإنترنت

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن عددًا كبيرًا من الأشخاص يستخدمون الأعشاب الطبية للوقاية والعلاج من أعراض هذا الفيروس. ومع ذلك، فإننا بحاجة إلى دراسات علمية ومخبرية مكثفة لتأكيد فعالية هذه النباتات في علاج هذا المرض

الكلمات المفتاحية: كوفيد 19 ، الإجهاد التأكسدي ، النشاط المضاد للأكسدة ، النشاط المضاد للالتهابات ، النباتات الطبية .

Résumé

Le COVID-19 est une maladie infectieuse hautement contagieuse causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Ce virus a été dramatiquement propagé dans le monde, l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) a déclaré cette pandémie comme une urgence de santé publique de portée internationale, entraînant plus de 2,9 millions de décès dans le monde.

Les symptômes vont de légers aux graves, en fonction de plusieurs facteurs, notamment : le stress oxydatif (OS) qui correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses anti-oxydantes de l'organisme.

L'objectif de cette étude est de vérifier l'impacte des plantes médicinales dans le traitement des symptômes associés au COVID-19, de traiter la relation entre l'utilisation des plantes médicinales et le traitement du COVID-19 et de savoir à quel point les plantes médicinales sont puissantes pour réduire le stress oxydatif, ce qui réduira à son tour l'inflammation dangereuse causée par cette épidémie.

Pour réaliser ce travail, nous avons analysé quelques articles scientifiques, dont les études sont basées sur des enquêtes de terrain et d'autres en ligne.

Les résultats obtenus montrent qu'un grand nombre de personnes utilisent les herbes médicinales pour la prévention et le traitement des symptômes de ce virus. Cependant, nous avons besoin d'études approfondies au laboratoire pour confirmer l'efficacité de ces plantes pour traiter cette maladie.

Mots clés : COVID-19, stress oxydatif, activité anti-oxydante, activité anti-inflammatoire, les plantes médicinales.

Abstract

COVID-19 is a highly contagious infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). This virus has spread dramatically around the world, the World Health Organization (WHO) declared its outbreak as a public health emergency of international concern, resulting in more than 2.9 million deaths worldwide.

Symptoms range from mild to severe, depending on several factors including: oxidative stress (OS) which is an imbalance between the generation of activated oxygen species (AOS) and the body's antioxidant defenses.

The objective of this study is to verify the success of medicinal plants in the treatment of symptoms associated with COVID-19, to treat the relationship between the use of medicinal plants and the treatment of Covid-19 and to know to what extent the Herbal remedies are powerful in reducing oxidative stress, which will in turn reduce the dangerous inflammation caused by this outbreak.

To carry out this work, we have analyzed some scientific articles, whose studies are based on field surveys and others online.

The results obtained show that a large number of people use medicinal herbs for the prevention and treatment of the symptoms of this virus. However, we need extensive laboratory studies to confirm the effectiveness of these plants to treat this disease.

Keywords : COVID-19, oxidative stress, antioxidant activity, anti-inflammatory activity, medicinal plants.

Liste Des Figures

Figure 1 : Vue cartographique générale de l'infection au COVID-19 dans le monde et des organes affectés.....	06
Figure 2 : Structure générale d'un coronavirus.....	08
Figure 3 : Le réservoir naturel des bêtacoronavirus 'les chauves-souris'.....	09
Figure 4 : Structure schématisée du SARS-CoV-2.....	10
Figure 5 : Classification des coronavirus et taxonomie des coronavirus humains.....	11
Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection au COVID-19, de l'incubation à la maladie critique.....	13
Figure 7 : Voies de transmission proposées du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2.....	15
Figure 8 : Cycle de réplication du SARS-Cov-2.....	17
Figure 9 : Les principaux composants de l'immunité adaptative dans les réponses immunitaires virales.....	19
Figure 10 : Réponse immunitaire normale dans l'infection par le SRAS-CoV-2.....	20
Figure 11 : La balance oxydants/antioxydants en déséquilibre.....	22
Figure 12 : Formation des radicaux libres.....	23
Figure 13 : Les principales espèces réactives de l'oxygène.....	24
Figure 14 : Différents facteurs du stress oxydatif.....	26
Figure 15 : classification des antioxydants selon leur nature.....	29
Figure 16 : Structure tridimensionnelle du superoxydedismutase.....	30
Figure 17 : Structure tridimensionnelle de la catalase.....	31
Figure 18 : Structure tridimensionnelle de la glutathion peroxydase.....	32
Figure 19 : Structure chimique du tocophérol.....	33

Figure 20 : Structure chimique d'acide ascorbique.....	33
Figure 21 : Structure chimique du β -carotène.....	34
Figure 22 : Les mécanismes sous-jacents au risque accru de complications et de mortalité chez les patients obèses atteints de COVID-19 et sa relation avec le stress oxydatif.....	40
Figure 23 : Le processus de formation d'espèces réactives de l'oxygène dans l'infection par le SRAS-CoV-2.....	43
Figure 24 : Stress oxydatif et l'inflammation induits par l'infection par le SRAS-CoV-2.....	44
Figure 25 : principaux organes impliquée dans le COVID-19.....	45

Liste des tableaux

Tableau 1 : Symptômes de la pandémie Covid-19.....	12
Tableau 2 : Principales ERO radicalaires et non-radicalaires.....	24
Tableau 3 : Pourcentage d'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des symptômes respiratoires pendant la pandémie de COVID-19 à Cusco, au Pérou.....	52
Tableau 4 : Plantes utilisées en cas de dyspnée.....	56
Tableau 5 : Les plantes médicinales citées par les participants.....	58

Liste des abréviations

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

AND : Acide Desoxyribo Nucléique

ARN : Acide ribonucléique

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

BPCO : La bronchopneumopathie chronique obstructive

CAT : la catalase

CoV : Coronavirus

COVID-19 : Corona Virus Infected Disease, ou maladie du coronavirus

HTA : Hypertension artérielle

ERO : Espèces réactive d'oxygène

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

IgG : Immunoglobuline G

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IL1 β : Interleukine 1 Beta

IL6 : Interleukine 6

IV : La grippe

MERS : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO : Oxyde nitrique

NO_x : Oxyde d'azote

NOX2 : NADPH oxydase 2

OMS : Organisation mondiale de la santé

O₂^{•-} : radicaux anions superoxydes

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SOD : Superoxyde dismutase

TMPRSS2 : sérine protéase transmembranaire 2

UV : Spectrophotométrie ultra violette

X : Rayon X

γ : Rayon γ

RAS : système rénine-angiotensine

RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone

ROS : Reactive oxygen species

RNS : Reactive Nitrogen species

RBD : receptor binding domain ou domaine de liaison au récepteur

RBM: receptor-binding motif ou motif de liaison aux récepteurs

TABLE DES MATIERES

Remerciements	
المخلص	
Résumé	
Abstract	
Liste des abréviations.	
Liste des figures.	
Liste des tableaux.	
INTRODUCTION.....	02
Chapitre 1 : covide-19	
1. Généralités sur le COVID-19.....	05
1.1. Historique.....	05
1.2. Définitions.....	06
1.2.1. Les virus.....	06
1.2.2. Les coronavirus.....	07
1.2.3. Le COVID-19.....	08
1.3. Propriétés virales.....	08
1.3.1. Origine du SARS-Cov-2.....	08
1.3.2. Structure du SARS-Cov-2.....	09
1.3.3. Classification et taxonomie.....	10
1.4. Épidémiologie.....	11
1.4.1. Présentation de la maladie.....	11
1.4.2. Symptômes.....	11
1.4.3. Transmission.....	14
1.4.4 Période d'incubation.....	15
1.5 La replication de coronavirus.....	16
1.6 La Réponse immunitaire dans l'infection par le SRAS-CoV-2.....	17
1.6.1 l'immunité non spécifique	18
1.6.2 l'immunité spécifique	19

Chapitre 2: Stress oxydatif

1. Définition	22
1.1. Stress oxydatif.....	22
1.2. Radicaux libres	23
1.3. Les espèces réactives d'oxygène (ERO)	23
1.4. Les principales sources de radicaux libres.....	24
1.4.1. Sources endogènes (source interne).....	25
1.4.2. Sources exogènes (source externe).....	25
1.5. Rôles physiologique et pathologique des radicaux libres.....	26
1.5.1. Activités physiologiques des radicaux libres sur la santé humaine.....	26
1.5.2. Activités néfastes des radicaux libres sur la santé humaine.....	27
2. Antioxydants.....	28
2.1. Antioxydants endogène (enzymatiques).....	29
2.2. Antioxydants exogène (non enzymatiques).....	29
2.2.1. Antioxydant nature.....	32
2.2.2. Antioxydant synthétique	34

Chapitre 3 : Covid-19 et stress oxydatif

1. Stress oxydative induit par des virus respiratoire	37
2. Le stress oxydatif peut induit le COVID-19.....	38
3. Le COVID -19 provoque le stress oxydatif.....	41
4. Les problèmes respiratoire et leur relation avec le stress oxydatif chez les patients atteint le COVID-19.....	44
5. L'inflammation et le stress oxydatif chez les patient atteints covid-19.....	46
5.1.Syndrome de tempête de cytokine.....	47
6. La réponse immunitaire des patients atteints de COV est associée au stress oxydatif.....	50

Traitement des articles

1. Article 1.....	50
1.1 Titre.....	50
1.2 Objectif.....	50
1.3 Méthode réalisées dans ce travail.....	51
1.4 Résultats.....	53
2. Article 2.....	53
2.1 Titre.....	53
2.2 Objectif.....	53
2.3 Méthode réalisées dans ce travail.....	53
2.4 Résultat.....	55
3. Article 3.....	55
3.1 Titre	55
3.2 Objectif.....	55
3.3 Méthode réalisées dans ce travail.....	55
3.4 Résultats.....	61
Discussion générale	63
Conclusion	
Références Bibliographiques.....	

Introduction

COVID-19 est une maladie causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et constitue une menace majeure pour la santé publique au niveau mondial en raison des taux élevés d'infection et de mortalité.

Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin, le nom "Corona" est un mot latin signifiant "Couronne" qui a été donné en raison de la similitude de ses pointes avec une couronne (**Baloch et al. 2020**).

Les coronavirus n'étaient pas considérés comme des virus hautement pathogènes pour l'homme avant le début du 21^e siècle. Par la suite, deux coronavirus humains hautement pathogènes, dont le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), émergeant de réservoirs animaux, ont conduit à des pandémies mondiales de pneumonie mortelle chez l'homme avec une morbidité et une mortalité élevées (**Bouzidi, 2020**).

En décembre 2019, le troisième VHC pathogène qu'est apparue à Wuhan, dans la province du Hubei en Chine (**Bouzidi, 2020**). Cette dernière a provoqué une série de cas de pneumonie (**WHO, 2020 a**). Cette pandémie a été déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) le 30 janvier 2020 (**WHO, 2020 b**).

Depuis, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) n'a cessé de se propager et a été signalée dans presque tous les pays et territoires du monde. Avec plus de 24 millions cas positifs et un taux de létalité actuellement estimé à environ 3,4 %, la maladie a dépassé toutes les attentes et provoqué des perturbations dans le monde entier (**Lounis, 2021**).

Il est considéré comme une maladie grave hautement infectieuse en raison de l'extrême virulence du virus, de son évolution peu fréquente et de ses complications graves (**Zhang et al., 2020**). La pandémie actuelle de COVID-19 et le risque de SRAS CoV-2 présentent un risque particulier pour les personnes vivant avec des conditions préexistantes qui altèrent la réponse immunitaire ou amplifient la réponse pro-inflammatoire (**Chiappetta et al., 2020**). Chez les personnes les plus vulnérables, les personnes âgées, obèses ou diabétiques, le virus déclenche parfois une cascade d'événements biologiques aigus dus à des niveaux excessifs d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Laforge et al, 2020**).

Il est connu que les infections virales respiratoires ont généralement été associées à la production de cytokines, à l'inflammation, à l'apoptose et à d'autres pathologies processus biologiques connu sous le nom de stress oxydatif (**Khomich et al., 2018**).

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre de l'organisme entre le système oxydant, composé principalement de radicaux libres, d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (RNS) (**Camini et al., 2017**), et les systèmes antioxydants qui neutralisent ces radicaux libres capables de multiples effets délétères. Ce stress oxydatif est impliqué dans le vieillissement (**Liguori et al., 2018**) et se retrouve dans certaines pathologies chroniques comme le diabète sucré, les cancers, l'hypertension, les maladies coronariennes (**Yaribeygi et al., 2020**) et certaines infections, notamment par les virus à ARN, une famille auxquels appartiennent les virus corona (**Zhang, Z et al., 2019**).

La cascade d'événements déclenchés par l'état de stress oxydatif dans l'infection par le SRAS-CoV-2 contribue sans aucun doute à la gravité de la maladie de l'hôte (**Laforge et al., 2020**).

Les médicaments traditionnels à base de plantes sont utilisés en Chine depuis les premiers jours de l'épidémie de COVID-19. En effet, il a été démontré que la médecine traditionnelle a entraîné la guérison de 90 % des 214 patients traités. En outre, certaines plantes médicinales traditionnelles ont empêché l'infection par le SRAS-CoV-2 de personnes en bonne santé et amélioré l'état de santé des patients présentant des symptômes légers ou graves (**Hong-Zhi et al., 2020**).

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail, qui consiste à étudier la relation entre la pathologie de COVID-19 et le stress oxydatif. D'autre part, il se base sur l'analyse de quelques études précédentes nationales et internationales qui traitent la place des plantes médicinales dans la prévention et le traitement de l'infection au COVID-19.

Chapitre 1 :
COVID-19

Les premiers coronavirus humains ont été identifiés dans les années 1960 dans des infections bénignes des voies respiratoires supérieures (**Kanyinda, 2020**).

En 2002, un nouveau coronavirus appelé coronavirus du syndrome respiratoire aigüe sévère (SRAS-CoV) est apparu dans la province du Guangdong, en Chine, et a touché 8 098 personnes, entraînant 774 décès dans 26 pays, et le SRAS a ensuite été considéré comme l'agent causal du syndrome respiratoire aigüe sévère (**Cherry et Krogstad, 2004 ; Leduc et Barry, 2004**).

Dix ans après l'apparition du virus du SRAS, les premiers cas de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) ont été considérés comme l'agent causal du syndrome respiratoire aigüe sévère (MERS). Le MERS est une autre maladie respiratoire qui a été apparu la première fois en Arabie saoudite en 2012. Ce coronavirus est moins contagieux que le SRAS mais plus mortel, il a touché 2 519 personnes et causé 866 décès dans 27 pays. Il a présenté les mêmes symptômes respiratoires mais il a également provoqué une insuffisance rénale (**De Wit et al., 2016**).

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) (**OMS, 2020**), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV) (**Dhama et al., 2020 ; Lingeswaran et al., 2020**).

En janvier 2021, plus de 92 millions de personnes dans le monde combattent activement le virus et plus de 2 millions de personnes ont déjà succombé à la maladie. Bien que l'origine de ce virus reste spéculative, les premiers rapports de cas de patients étaient liés à un marché de fruits de mer dans la ville de Wuhan, en Chine (**Roy et Ramadoss, 2021**).

La nature contagieuse et le taux de transmission accru du virus sont les principales causes d'une propagation aussi rapide de la maladie dans tout le monde (**Figure 1**) (**Roy et Ramadoss, 2021**)

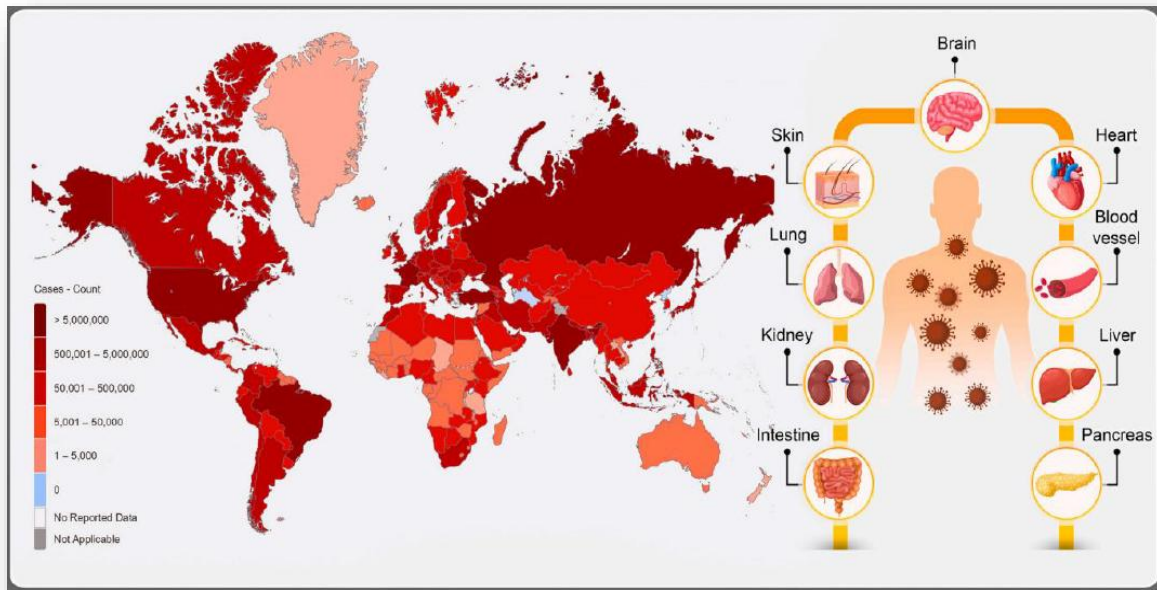


Figure 1 : Vue cartographique générale de l'infection au COVID-19 dans le monde et des organes affectés : cerveau, système nerveux central, poumons, cœur, reins, foie, pancréas, intestin, peau et vaisseaux sanguins (Ebrahimi et al., 2021).

1.2. Définitions

1.2.1. Les virus

Les virus sont des particules infectieuses microscopique de petits tailles, qui varie entre 17 à 300 nm exception des virus géants 500 à 1,5 μm , possédant dans son « cycle de vie » une phase extracellulaire (lorsque le virus est hors de la cellule) et une phase intracellulaire (lorsque le virus est dans la cellule) sachant que les virus ne peuvent se multiplier et être actifs que dans la cellule hôte en utilisant son matériel génétique (Roizman, 1996 ; van der Grein et al., 2019 ;Kashongwe et al.,2020).

Ils peuvent déclencher des maladies virales plus ou moins graves et toujours contagieuses. Ils peuvent se transmettre très rapidement, donner lieu à une épidémie, voire une pandémie comme avec le coronavirus (Sansonetti, 2020).

1.2.2. Les coronavirus

Les coronavirus font partie de l'ordre des *Nidovirales*, de la famille des *Coronaviridae* et de la sous-famille des *Coronavirinae* qui regroupe 4 genres : *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* et *deltacoronavirus* (Shanmugaraj et al., 2020 ;Sulhail et al., 2020).

Les *alphacoronavirus* et *betacoronavirus* circulent chez les mammifères, les *gammacoronavirus* et les *deltacoronavirus* infectent les oiseaux et les mammifères (Masters, 2006 ;Shanmugaraj et al., 2020). L'origine des alpha- et betacoronavirus semblerait être liée aux chauve-souris, particulièrement les betacoronavirus qui pourraient avoir émergé à partir de rongeurs (Lau et al., 2015). Tandis que les delta- et gammacoronavirus auraient pour origine les oiseaux (Woo et al., 2012).

Les coronavirus sont des virus à ARN enveloppés dont le génome, de polarité positive et d'une taille de l'ordre de 30 kilobases allant de 60 nm à 140 nm de diamètre (Macera et al., 2020). La capsid virale est formée par la nucléoprotéine (N) et le génome est contenu dans l'enveloppe et de symétrie hélicoïdale. A la surface, des particules sont enchâssées trois protéines structurales, la protéine de membrane M, la protéine d'enveloppe E et la protéine S, avec des projections en forme de pointes sur sa surface lui donnant une apparence de couronne au microscope électronique, cette apparence de couronne est à la base du nom de Coronavirus(*Figure2*) (Lingeswaran et al., 2020).

Les coronavirus peuvent causer des maladies cliniques chez l'homme qui peuvent s'étendre du rhume à des maladies respiratoire grave. Le coronavirus du syndrome respiratoire aigue sévère (SRAS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), ont causé plus de 10 000 cas cumulés dans les deux dernières décennies, respectivement en 2002 et 2012, avec des taux de mortalité de 10 % pour le SRAS-CoVet de 37 % pour le MERS-CoV(Lu R et al. 2020 ; Macera et al., 2020).

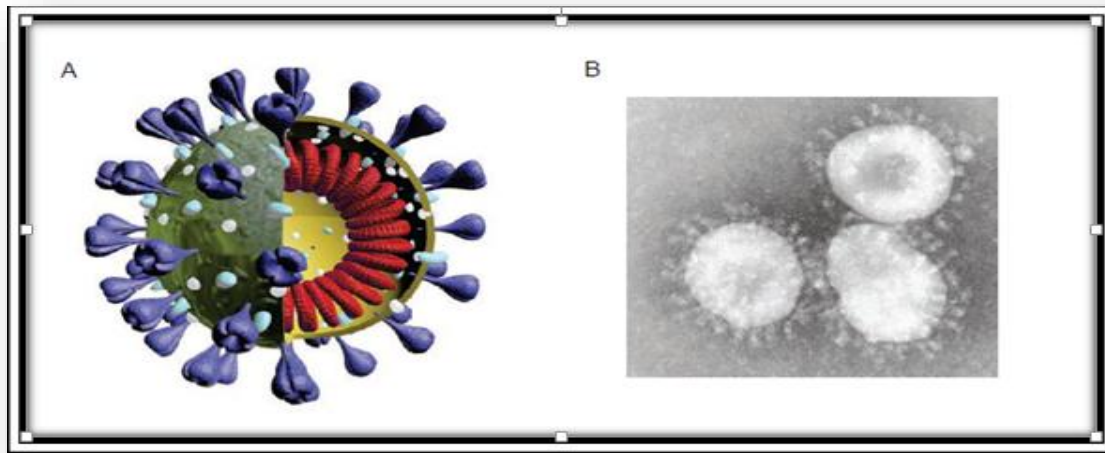


Figure 2 : Structure générale d'un coronavirus. A : Schéma d'un virion. Les trimères de protéine S sont représentés en violet, la protéine M est en bleu, la protéine E en blanc et la nucléocapside en rouge. B : Virions de HCoV-229E infectieux purifiés (**Bonnin, 2018**).

1.2.3 Le COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une nouvelle maladie multi-viscérale infectieuse hautement contagieuse causée par le syndrome respiratoire aigüe sévère (SRAS-CoV-2). Elle infecte principalement les voies respiratoires inférieures (**Chen et al. 2020 ; Yang et al., 2020**).

L'infection au COVID-19 est associée à une pneumonie qui peut développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (**Gibson et al., 2020**).

Le nouveau coronavirus affecte non seulement les voies respiratoires tractus, mais aussi d'autres organes du corps humain. Le COVID-19 pourrait causer des lésions aux poumons, au foie, aux reins, au cœur, aux vaisseaux et à d'autres organes (**Wang et al., 2020 ; SeyedAlinaghiet al, 2021**).

1.3. Propriétés virales du SARS-Cov-2

1.3.1. Origine du SARS-Cov-2

Depuis la découverte du nouveau coronavirus, le SRAS-CoV 2, les Scientifiques débattent de son origine, les données génétiques montrent que le SRAS-CoV-2 ne dérive pas d'un squelette viral précédemment connu (**Almazán et al., 2014**).

Les analyses génétiques ont mis en lumière les similitudes du SRAS CoV-2 avec d'autres CoV de type SRAS. Pour classer correctement le SRAS CoV-2, le génome viral a été séquencé et comparé à d'autres CoV importants et de coronavirus animaux (4 de chauve-souris, 7 de pangolin). Notamment, le SRAS-CoV-2 a affiché une plus grande conservation du CoV RaTG13 des chauves-souris (96,2 %) que du SRAS-CoV (environ 79 %) et du MERS-CoV (environ 50 %) (**Figure 3**)(Guo et al. 2020 ; Zhou et al. 2020).

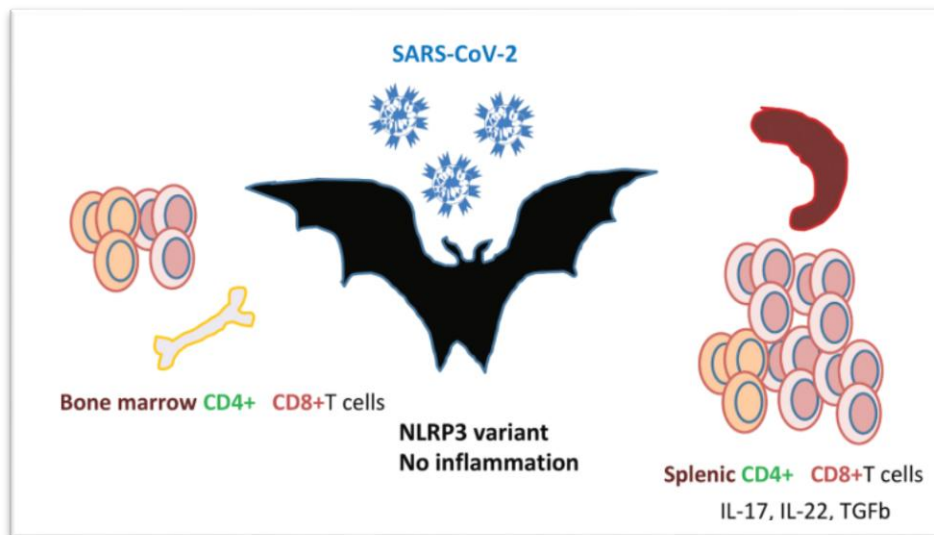


Figure 3 : Les chauves-souris sont le réservoir naturel des bêta-coronavirus : spécificités immunitaires. Les chauves-souris sont de plus en plus reconnues comme les réservoirs naturels des virus de santé publique préoccupation. Le SRAS-CoV-2 qui a émergé de Wuhan partageait 96 % d'identité avec un coronavirus transmis par les chauves-souris au niveau du génome entier.⁵³ Les cellules immunitaires primaires des chauves-souris présentent activation atténuée de l'inflammasome NLRP3 par rapport à ses homologues humains ou murins, liée à une nouvelle variante d'épissage et à une répétition riche en leucine altérée domaine de la chauve-souris NLRP3.⁵⁴ Une sécrétion plus faible d'interleukine-1 β en réponse à la fois à des stimuli « stériles » et à une infection par plusieurs virus zoonotiques a été observée sans impact sur la charge virale globale. L'étude des organes immunitaires des chauves-souris capturées dans la nature a révélé une prédominance des lymphocytes T CD8+ dans la rate, reflétant soit la présence de virus dans cet organe ou à l'état d'équilibre. La majorité des lymphocytes T en circulation, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse (BM) étaient des sous ensembles CD4+. 40% des lymphocytes T spléniques expriment constitutivement IL-17, IL-22 et TGF- β . De plus, le nombre élevé inattendu de lymphocytes T chez les chauves-souris BM pourrait suggérer un rôle pour cet organe lymphoïde primaire dans le développement des lymphocytes T. (Melenotte et al., 2020)

1.3.2. Structure du SARS-Cov-2

Le SARS-CoV-2 est un virus sphérique enveloppé de 60-220 nm, dont le génome est composé de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 30000 nucléotides, directement traduisible en

protéines, entouré d'une capsid de type hélicoïdale formée de protéine (**N**), une matrice formée de protéine (**M**) puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (**E**) et l'hémagglutinine-estérase (**HE**)(**Figure 4**). La protéine S (spike) de surface contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, *receptor binding domain*) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, *receptor-binding motif*). La sous-unité S2 contient le peptide de fusion (**Siracusano et al., 2020**).

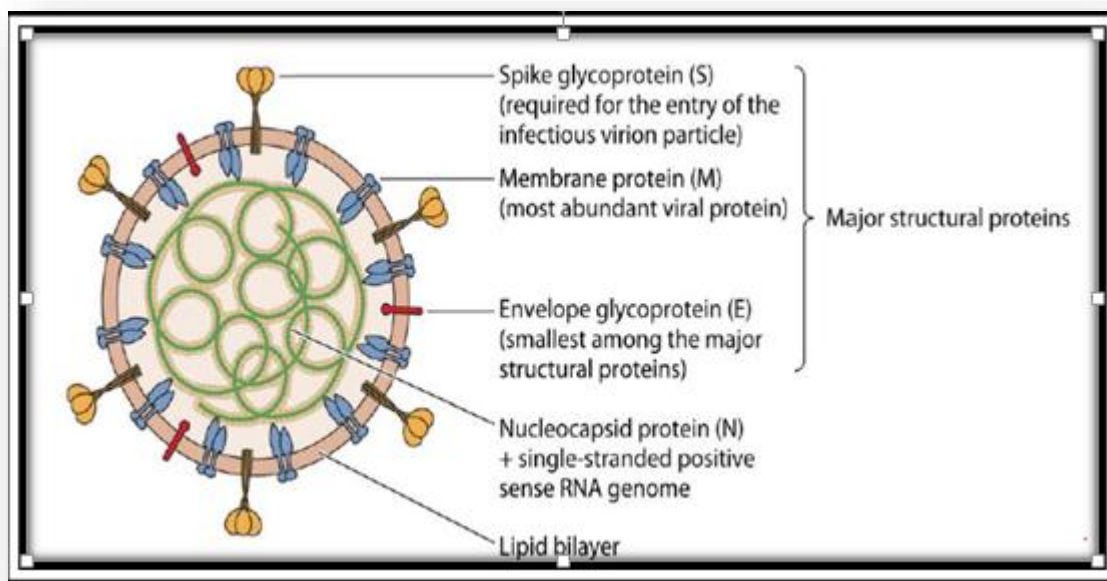


Figure 4 : Structure schématisée du SARS-CoV-2(Dhama et al., 2020).

1.3.3. Classification du SARS-CoV-2

Le schéma taxonomique suivant représente la classification du SARS-CoV-2 (Figure 5) :

- Domaine : Riboviria.
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Coronavirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Bétacoronavirus.
- Sous genre : Sarbecovirus.
- Espèce : SARS-CoV.

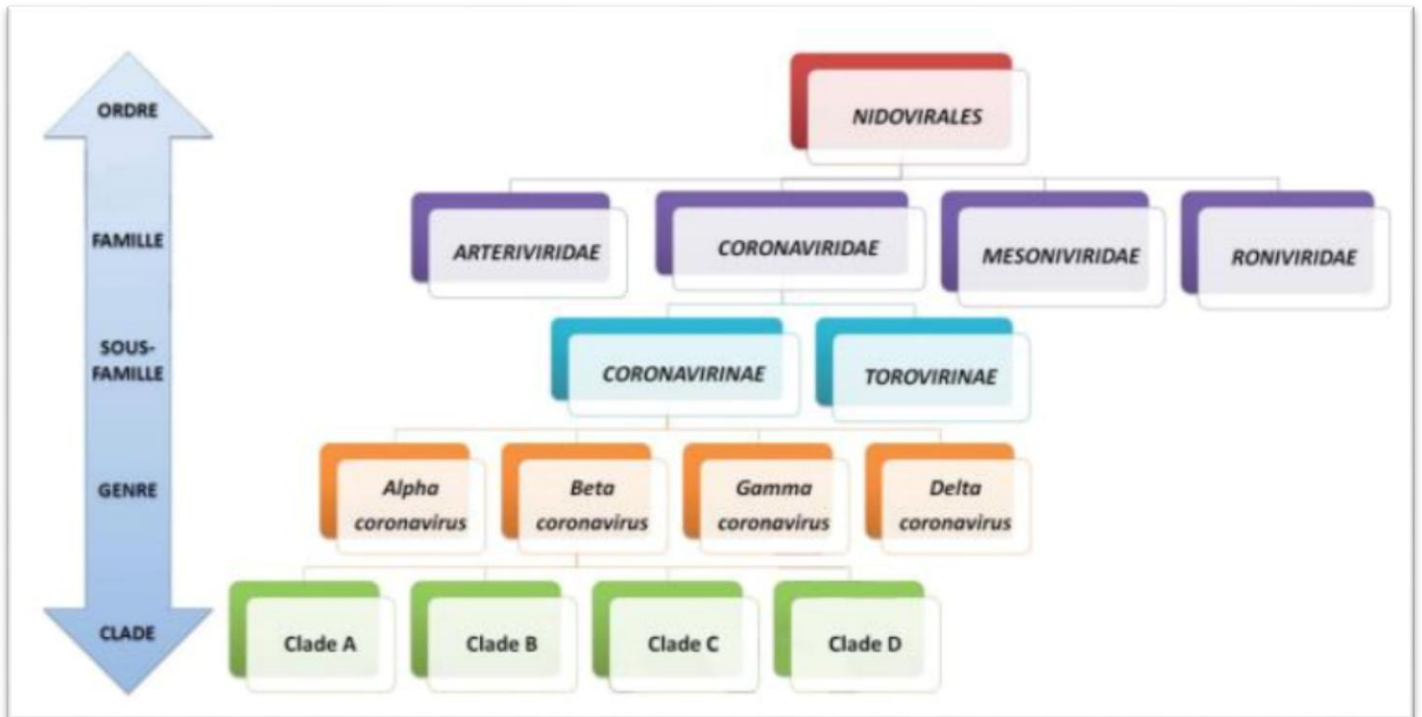


Figure 5 : Classification des coronavirus et taxonomie des coronavirus humains AHMEDOU, 2021).

1.4. Épidémiologie COVID-19

1.4.1. Présentation de la maladie

1.4.2. Les symptômes

Les symptômes du COVID-19 varient d'une personne à l'autre, allant d'une infection asymptomatique à une insuffisance respiratoire grave pouvant entraîner la mort (**Siracusano et al., 2020**). Les symptômes cliniques légers présentent chez les adultes en bonne santé et les graves complications présentent chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli et les personnes âgées (**Pascarella et al., 2020 ; Roy et Ramadoss, 2021**).

La présentation précoce de l'infection au COVID-19 est généralement non spécifique. Parmi les patients symptomatiques, environ 80 % ont présenté une évolution clinique bénigne dans 20 % des cas, l'état général s'est aggravé en sept jours environ depuis le début des symptômes, aboutissant à une insuffisance respiratoire (**Macera et al., 2020**).

La plupart des patients infectés par le COVID-19 avaient des antécédents de contact avec des patients de surface ou infectés ou porteurs du virus. Dans la plupart des cas infectés, les symptômes courants étaient la fièvre, la toux, l'essoufflement les douleurs musculaires,

tandis que certains cas ont également signalé maux de tête, un écoulement nasal, des maux de gorge et diarrhée (**Tableau 1**) (**Li et al., 2020**).

Des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, la perte de goût et de l'odorat, présente dans 90 % des cas, est un bon signe d'appel. Ces symptômes sont généralement bénins. Ils apparaissent de façon progressive.

La complication la plus fréquente chez les patients infectés était la pneumonie suivie de troubles respiratoires. (**Du et al., 2020**). Selon l'OMS les personnes âgées et les personnes atteintes de pathologies sous-jacentes ont plus de risques de présenter des symptômes graves (**OMS, 2020**).

Tableau 1 : Symptômes de la pandémie Covid-19 (**Tiwar et al.,2022**).

Classement	Les symptômes	Pourcentage
1	Fièvre	87%
2	Toux sèche	67%
3	Fatigue	38%
4	Production d'expectorations	33%
5	Essoufflement	18%
6	Douleur musculaire	14%
7	Mal de gorge	13%
8	Mal de crâne	13%
9	Des frissons	11%
10	Nausées ou vomissements	5%
11	Congestion nasale	4%
12	Diarrhée	3%
13	Hémoptysie	0,9 %
14	Congestion conjonctivale	0,8 %

Les données d'études sur le COVID en Chine, en Europe et aux États-Unis montrent que la manifestation clinique du COVID-19 va d'une maladie asymptomatique ou légère des voies respiratoires supérieures à une maladie modérée et grave, une pneumonie rapidement progressive, une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une défaillance multiviscérale avec des résultats décès. L'histoire naturelle de la maladie peut être

divisée en quatre phases différentes, de l'incubation à la maladie grave dans laquelle les effets cytotoxiques directs du SRAS CoV-2, la coagulopathie et les réponses immunitaires exacerbées jouent un rôle essentiel dans la progression vers une maladie grave (**Figure 6**).

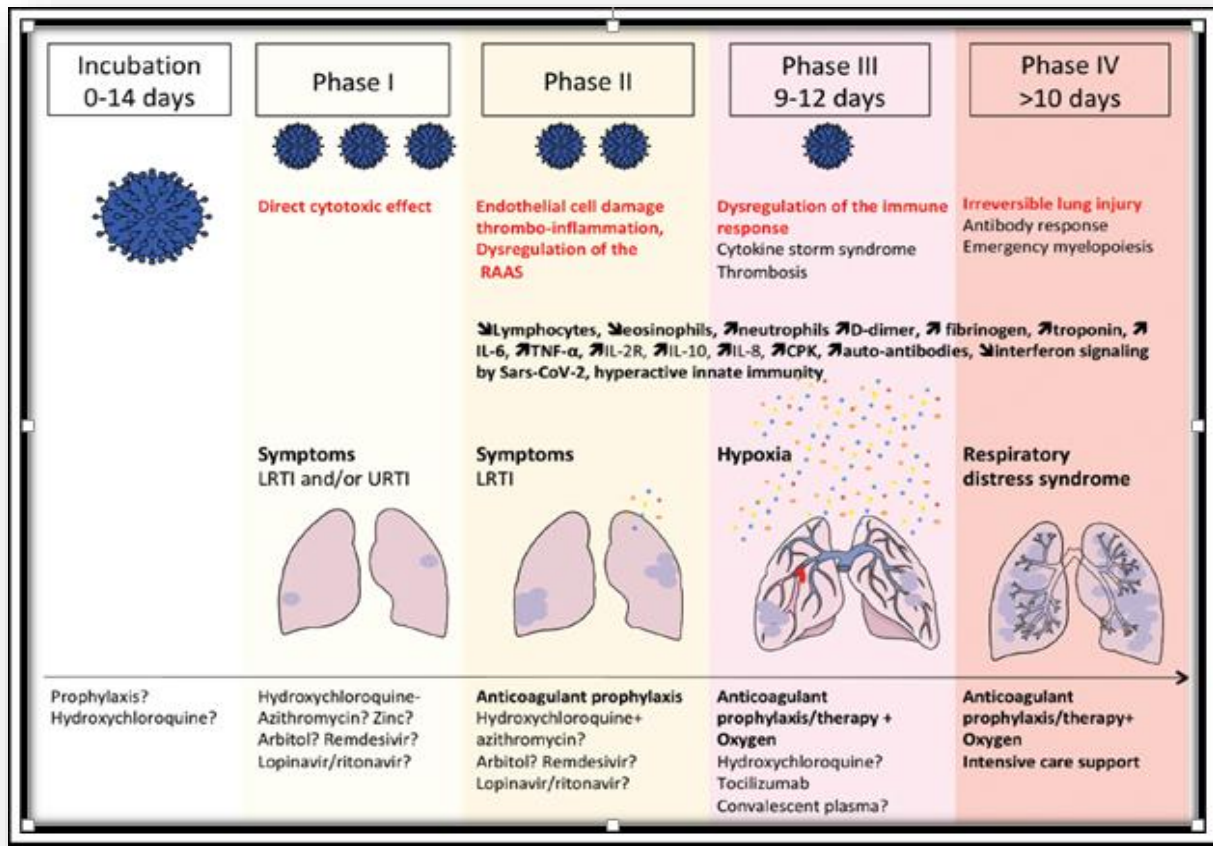


Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection au COVID-19, de l'incubation à la maladie critique.

La phase d'incubation est rapportée comme variable entre 0 et 14 jours, puis les premiers symptômes cliniques, une infection des voies respiratoires supérieures (URTI) (rhinite, anosmie et agueusie) et/ou une infection des voies respiratoires inférieures (IVRI) (toux, fièvre, douleur thoracique et "hypoxie heureuse") sont observées. La deuxième phase est caractérisée par une IVRI persistante et conduit à une consultation médicale et/ou à une hospitalisation. Dans la deuxième phase de la maladie, des paramètres sanguins anormaux impliqués dans la sévérité de la maladie peuvent être observés. Puis, du 9^{ème} au 12^{ème} jour après le début des symptômes (phase III), une détérioration soudaine causée par le syndrome de tempête de cytokines et une embolie pulmonaire (macro et micro) peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë (phase IV) et la mort. Des stratégies thérapeutiques ont été proposées pour chaque stade de la maladie. Au moment de l'incubation, la prophylaxie par l'hydroxychloroquine a montré des

résultats mitigés selon le dosage. Dans la première et la deuxième phase de la maladie, l'hydroxychloroquine plus l'azithromycine et le zinc ont montré des résultats prometteurs. La prophylaxie anticoagulante doit être utilisée de la phase II à IV, car il a été démontré qu'elle réduit à la fois la tempête de cytokines et le risque de complications thrombotiques. Le traitement par tocilizumab peut être utile dans la troisième phase de la maladie au moment du syndrome de tempête de cytokines. L'oxygène et la thérapie de soins intensifs sont utilisés dans la troisième et quatrième phase de la maladie (**Melenotte et al., 2020**).

1.4.3. Transmission des coronavirus

La propagation rapide du SRAS-CoV-2 à travers le monde a mis en lumière le rôle de la dynamique de transmission du SRAS-CoV-2(**Figure 7**). Les CoV humains se transmettent principalement par les gouttelettes respiratoires, les aérosols, le contact direct avec des surfaces contaminées et les transmission fécale-orale soit par contact direct avec une surface contaminée ou un fluide corporel infecté tel que la salive et l'urine (Figure)(**Shanmugaraj et al., 2020 ; Roy et Ramadoss, 2021**).

Parmi les différentes voies de transmission virale interhumaine, trois voies principales de transmission ont été identifiées par l'OMS et plusieurs études :

- 1) La transmission par gouttelettes** : l'étude d'un grand nombre de patients infectés a révélé que la principale voie de transmission du SRAS-CoV-2 est le contact étroit de personne à personne ou avec des personnes malades par COVID-19 a travers les gouttelettes respiratoires générées lors de la toux ou des éternuements d'une personne infectée. La présence d'individus sensibles à moins de 1m de distance de la personne infectée facilite le contact étroit de la transmission virale via des gouttelettes respiratoires infectées.
- 2) La transmission par aérosol** : se produit lorsqu'une personne sensible entre en contact avec une gouttelette respiratoire contaminée en suspension. Les gouttelettes liquide de diamètre <5 mm peuvent rester en suspension dans l'air et sont également capable de parcourir jusqu'à six pieds de distance dans l'air. Ces gouttelettes en suspension sont appelées aérosols.
- 3) La transmission par contact direct** : Contact avec des surfaces contaminées : des études montrent la stabilité du SRAS-CoV-2 sur les surfaces en plastique et en acier inoxydable et reste viable pendant une période d'au moins 72h. Ainsi, le contact direct avec de telles

surfaces contaminées portant une concentration suffisante du virus induit la maladie chez les individus sensibles (**Parvin et al., 2020 ; Roy et Ramadoss, 2021**)

Certaines personnes, bien qu'elles sont infectées ne présentent aucun symptôme et sont en apparence bonne santé. Ce sont les porteurs sains du virus. Ils ne peuvent être détectés que par dépistage systématique en recherchant la présence du virus dans le mucus nasal. Ces porteurs sains sont cependant capables de transmettre le virus par l'intermédiaire des gouttelettes qu'ils expulsent en éternuant ou en toussant, ou par les postillons qu'ils émettent en parlant.

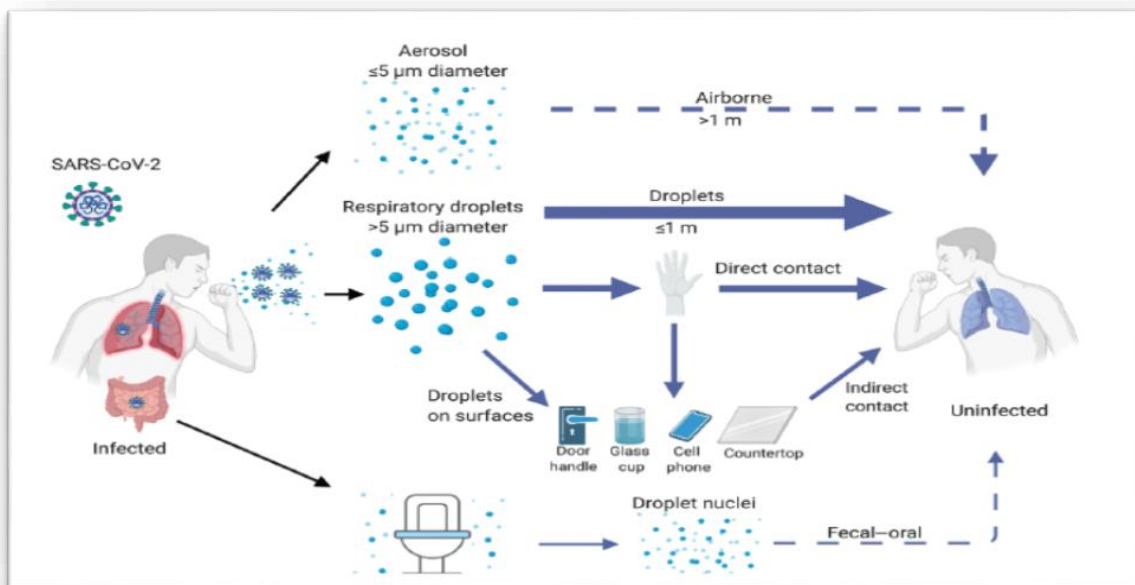


Figure 7 : Voies de transmission proposées du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (**Harrison et al., 2020**).

1.4.4. Période d'incubation du SARS-Cov-2

La période d'incubation d'infections à la COVID-19 est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspecté ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des signes cliniques. La période d'incubation du COVID-19 varie de 2 à 14 jours suivant les estimations, et dure le plus souvent environ cinq jours (**Shanmugaraj et al., 2020 ;Lauer et al., 2020**).

La phase contagieuse commence environ 2 jours avant le début des symptômes et s'élève à 8 jours en moyenne. Cette notion s'avère importante pour déterminer la durée d'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection.

1.5. Réplication du SARS-Cov-2

Le cycle de multiplication de SARS-CoV-2 dans la cellule eucaryote comporte les étapes d'attachement, de pénétration et de décapsidation puis les synthèses des macromolécules (protéines et acides nucléiques) selon trois phases : l'entrée du virus dans la cellule hôte, la réplication du génome, la formation et la sécrétion de nouveaux virions. Le coronavirus exploite la machinerie de la cellule hôte pour sa propre réplication et sa propagation.

L'entrée du SRAS-CoV-2 dans une cellule hôte 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. Ce qui implique un certain nombre de changements conformationnels nécessitant la liaison d'une particule virale au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-2) à la surface de la cellule et la fusion de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire (**Forcados et al 2021**).

Le virus s'attache de façon spécifique au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme2), récepteur cellulaire de l'hôte (**Hoffmann et al., 2020 ; Zhou et al., 2020**). L'ACE2 exprimée dans plusieurs tissus, y compris à la surface des cellules pulmonaires, les reins, l'intestin (**Lazzaroni et al., 2021**) et aussi exprimé 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 (**Akhmerov et Marbán, 2020**).

La capacité des coronavirus 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 de SARS-Cov-2, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire, souvent une protéine ayant une activité enzymatique. En effet, cette protéine possède deux sous-unités fonctionnelles :

- La sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule cible
- La sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire et le génome est libéré dans la cellule (**Siracusano et al., 2020**).

La fusion finement organisée avec la délivrance d'un signal d'activation donné au virus garantir la réussite de l'infection. La fusion est ainsi initiée à la suite d'importants

réarrangements de la conformation de la protéine S qui résultent de son clivage protéolytique par des protéases de la cellule cible. Selon la protéase utilisée deux voies d'entrée s'offrent au virus ; fusion à la surface de la cellule, Si certaines protéases sont exprimées à la membrane de la cellule, comme la protéase TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2)(Hoffmann et al., 2020). Mais en l'absence de telles protéases, le virus sera internalisé par endocytose dans le cytoplasme (Figure 8) (de Wilde et al., 2018).

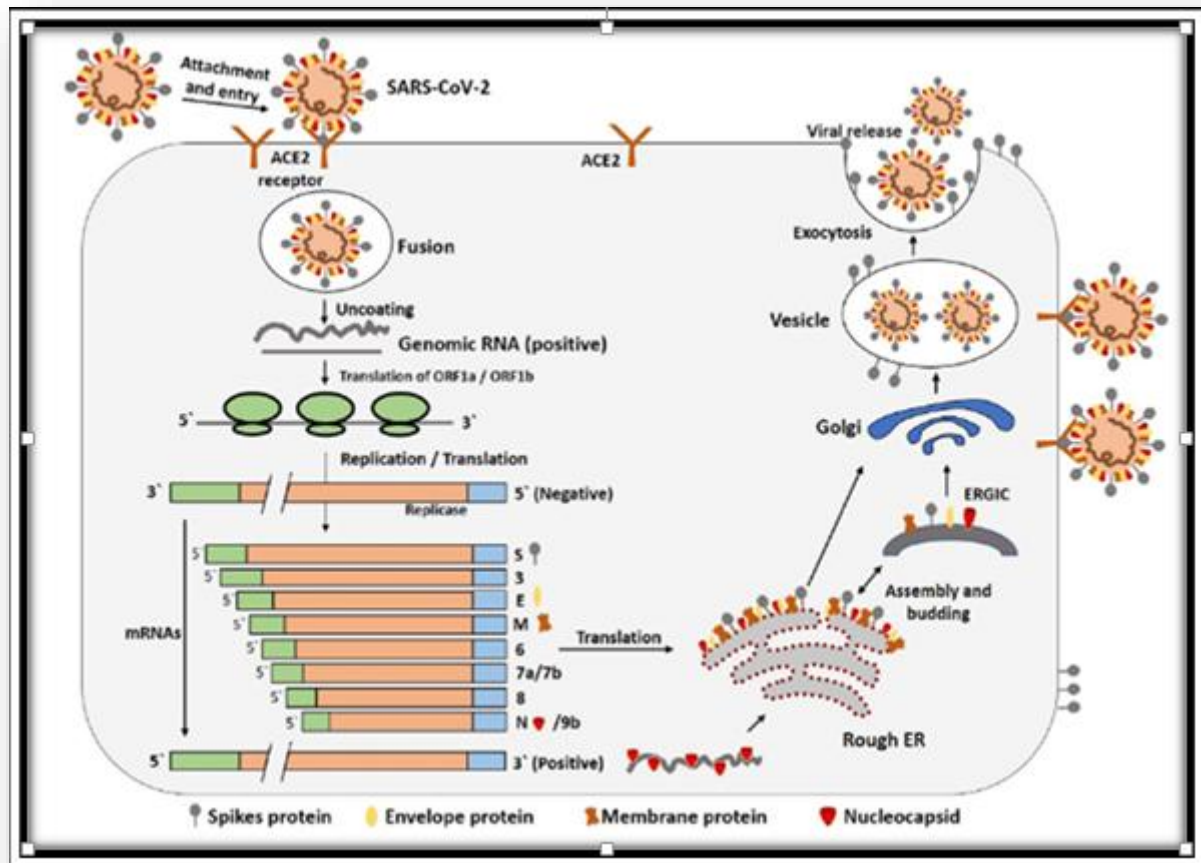


Figure 8 : Cycle de réplication du SARS-Cov-2 (Shereen et al., 2020).

1.6. La Réponse immunitaire dans l'infection par le SRAS-CoV-2

Le système immunitaire est essentiel au contrôle de l'infection par le SRAS CoV-2. Cependant, des réponses immunitaires excessives peuvent être responsables d'une détérioration des résultats cliniques (Gouveia et Campos, 2020).

Le corps humain réagit à l'infection par le SRAS-CoV-2 en deux phases principales. La première phase est appelée la réponse immunitaire innée suivie par une deuxième phase appelée la réponse immunitaire adaptative (**Wong, 2021**).

Les défenses que l'organisme met en œuvre pour lutter contre l'infection sont dirigées non seulement vers les particules virales (pour les éliminer) mais aussi vers les cellules infectées, particulièrement vers les cellules productrices exprimant des antigènes viraux sur leur membrane externe (pour tuer) (**Kashongwe et al., 2020**).

1.6.1. L'immunité non spécifique (ou immunité naturelle) :

L'immunité innée en tant que défense de premier niveau est stimulée après que l'agent pathogène pénètre dans les voies respiratoires et comprend les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules épithéliales, les cellules tueuses naturelles (NK), les mastocytes et certaines cytokines et médiateurs (**Tahaghoghi-Hajghorbani et al., 2020**).

La réponse immunitaire innée est initialement déclenchée par les cellules épithéliales pulmonaires, les macrophages alvéolaires et les neutrophiles (**Yazdanpanah et al., 2020**). Les macrophages, associés au système réticulo-endothélial, sont capables de phagocyter et de détruire les particules virales grâce aux enzymes du lysosome (**Kashongwe et al., 2020**).

La production retardée d'interférons de type I est l'un des facteurs qui affectent la gravité du COVID-19 réside dans la réponse immunitaire innée différentielle chez les patients âgés, par exemple, peut entraîner une augmentation du recrutement de cellules inflammatoires telles que les macrophages, les monocytes et les neutrophiles, ce qui à son tour entraîne une inflammation massive (**Wong, 2021**).

L'interféron de type I agit comme le lien principal entre la réponse immunitaire innée et l'activation de la réponse immunitaire adaptative. L'activation réussie de l'immunité innée entraîne une entrée, une traduction, une réplication et un assemblage viral limités, aidant à identifier et à éliminer les cellules infectées, ce qui fournit toutes les conditions requises pour le développement accéléré de l'immunité adaptative (**Primorac et al., 2022**).

1.6.2. L'immunité spécifique (immunité adaptative)

C'est la seconde phase des réponses immunitaires se composent de trois principaux types de cellules (**Figure 9**) :

Les lymphocytes B produisent des anticorps (réponse anticorps) essentiellement de type IgA et IgG, la réponse IgM semblant moins importante (de Santé, 2020), les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T CD4+ possèdent une gamme de fonctionnalités auxiliaires et effectrices. Les lymphocytes T CD8+ tuent les cellules infectées (Sette et Crotty, 2021).

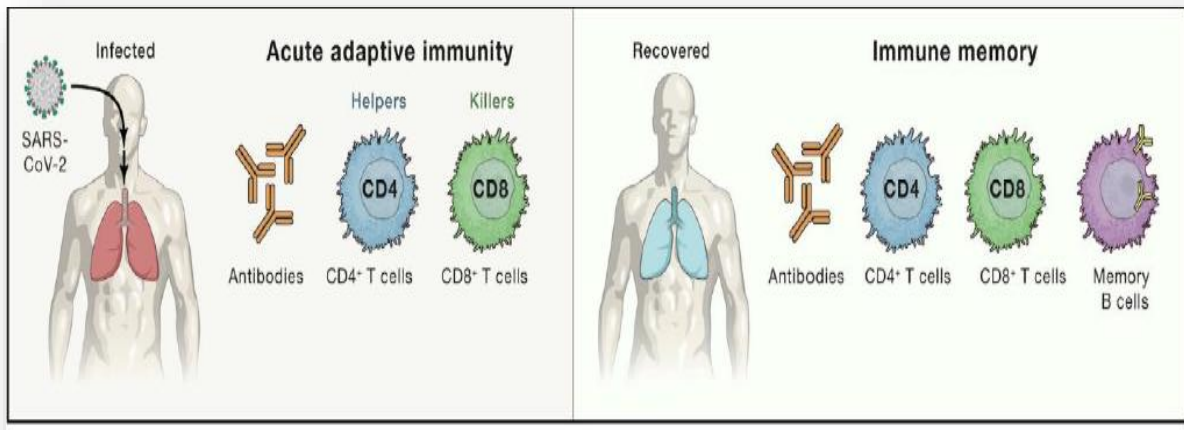


Figure 9 : Les principaux composants de l'immunité adaptative dans les réponses immunitaires virales (Sette et Crotty, 2021).

Les lymphocytes T CD4+ spécifiques du virus, les lymphocytes T CD8+ et les anticorps (produits par les lymphocytes B) constituent les trois principaux composants de l'immunité adaptative aiguë contre une infection virale. La mémoire immunitaire se compose de lymphocytes B mémoire, d'anticorps, de lymphocytes T CD4+ spécifiques du virus et de lymphocytes T CD8+ spécifiques du virus qui constituent les quatre principaux composants de la mémoire immunitaire face à une infection virale.

Les réponses immunitaires adaptatives sont importantes pour le contrôle et l'élimination de presque toutes les infections virales qui causent des maladies chez l'homme et que les réponses immunitaires adaptatives et la mémoire immunitaire sont essentielles au succès de tous les vaccins (Sette et Crotty, 2021).

Chez les patients atteints du COVID-19 des études ont montré que la réponse des lymphocytes T CD4+ semble être plus importante que la réponse des lymphocytes T CD8+, car des lymphocytes T CD8+ circulants spécifiques du SARCoV-2 ont été détectés chez 70% des patients convalescents, tandis que des lymphocytes T CD4+ circulants ont été détectés chez 100% des malades. Les lymphocytes T CD4+ répondent principalement à la protéine S, tandis

que les protéines N, S et M sont chacune responsables de 11 à 27 % de la réponse CD4+ totale (Grifoni et al., 2020).

Lors de la réponse adaptative cellulaire les lymphocytes TCD4 atteignent leur pic environ une semaine après les premiers symptômes de l'infection et les lymphocytes TCD8 sont plus nombreux entre la première et la deuxième semaine des symptômes mais la réponse TCD8 est plus modérée que la réponse TCD4 à la fois localement et en périphérie et cette réponse cellulaire dirigée contre les protéines structurales (protéine (S) et protéine(N)) joue un rôle dans la protection à long terme contre l'infection par le Sars-CoV-2 **Figure 10 (Bertholom, 2021).**

Par contre des études ont démontré que la réponse immunitaire incontrôlée, par un ensemble de cytokines joue un rôle dans la pathogenèse de la maladie. Ainsi que plusieurs types de cellules immunitaires et de médiateurs inflammatoires sont impliqués dans le processus pathologique (Wong, 2021).

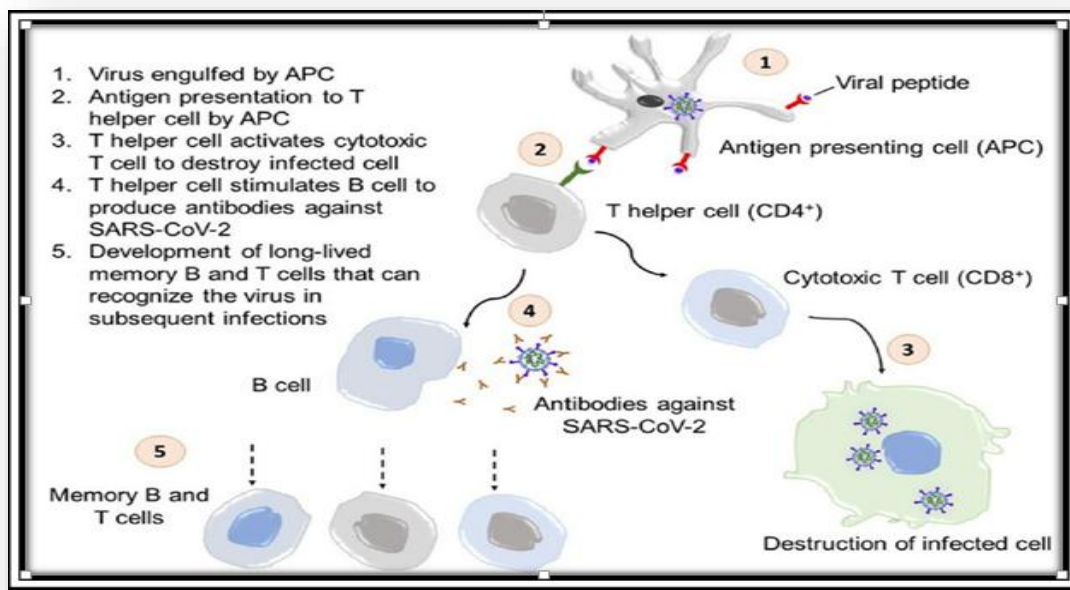


Figure 10 : Réponse immunitaire normale dans l'infection par le SRAS-CoV-2 (Wong, 2021).

Chapitre 2 :
Stress oxydant

1. Définition

1.1. Stress oxydatif

Le concept global de « Stress Oxydatif » est défini comme un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (**ERO**) et leur élimination par mécanismes de protection tels que (antioxydants) (**Figure11**) (**Ratnam et al., 2006; Stefanson, et Bakovic, 2014**).

Au cours de conditions physiologiques normales le stress oxydatif est un processus naturel qui se produit au cours du métabolisme et joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre des niveaux d'antioxydants prooxydants et de l'homéostasie des cellules, des tissus et des organes (**Zendelovska et al., 2021**)

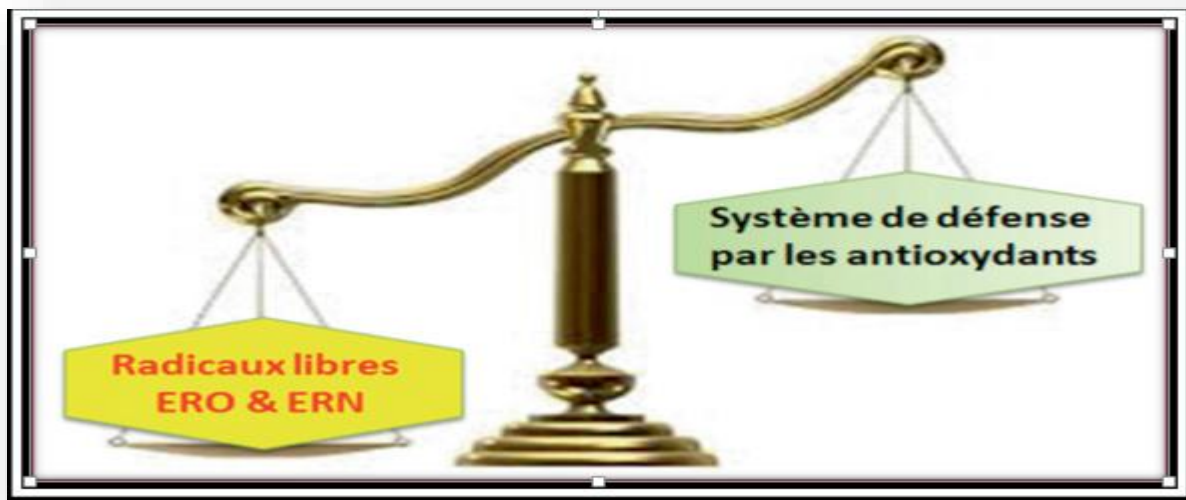


Figure 11 : La balance oxydants/antioxydants en déséquilibre (**Belaïch et Boujraf, 2016**).

Les radicaux libres d'oxygène et d'azote peuvent endommager les cellules, les organites cellulaires et les composants, tels que les lipides, les protéines et l'ADN, endommager les cellules, les organites cellulaires. Ces dommages, s'ils ne sont pas réparés, peuvent entraîner la mort cellulaire, et le dommage des biomolécules et cellules vitales importantes, avec un impact potentiel sur l'ensemble de l'organisme (**Durackova, 2010**).

Les changements oxydatifs jouent un rôle principale dans la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète sucré, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les

maladies inflammatoires, neurodégénératives et aussi dans les maladies inflammatoires chroniques, l'amylose et processus auto-immuns (Cacciapuoti, 2016 ; Matschke et al., 2019).

1.2. Radicaux libres

Les radicaux libres sont définis comme étant des molécules ou des espèces chimiques possédant un électron non apparié (célibataire) sur leur couche périphérique (Figure 7)(Tessier et Marconnet, 1995). Du fait de la présence d'un électron célibataire, les radicaux libres présentent une grande instabilité et forte degré de réactivité (Migdal et Serres, 2011). Ils ont une durée de vie généralement très courte et sont capables de réagir avec de nombreux composés (Peña-Bautista et al. 2019). Il est considéré que les radicaux libres génèrent à partir de nombreux éléments, mais les plus importants dans les systèmes biologiques sont ceux impliquant l'oxygène (O) et l'azote (N).

Les radicaux libres peuvent déclencher un désordre dans la structure des protéines cellulaires, des lipides membranaires et des acides nucléiques. Ces derniers peuvent éventuellement entraîner la mort cellulaire et des maladies telles que : Les maladies cardiaques, le cancer (Pincemail et al., 1999)

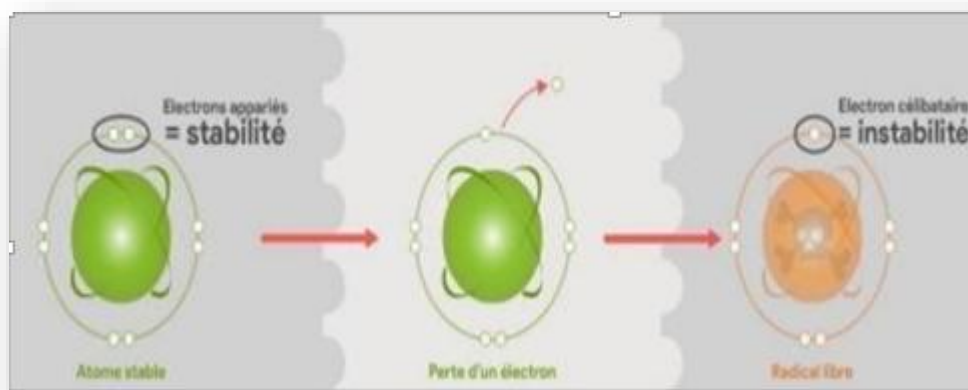


Figure 12 : Formation des radicaux libres (Chabane, 2021).

1.3. Les espèces réactives d'oxygène (ERO)

Le terme "espèces réactives de l'oxygène" s'applique à la fois aux radicaux libres et à leurs intermédiaires non radicalaires. Ce sont de petites molécules provenant de molécules d'oxygène (Bédard et Krause 2007). Ils sont présents dans la cellule à des doses raisonnables : leurs

concentrations sont réglées par l'équilibre entre leurs taux de production et leurs taux d'élimination par des systèmes antioxydants (Migdal et Serres, 2011).

L'appellation espèces réactives de l'oxygène (ERO) inclut les radicaux libres de l'oxygène (Anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$), radical hydroxyle ($OH^{\circ-}$) et certains dérivés oxydés non radicalaires tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Figure 13, Tableau 2)(Badeau 2006).

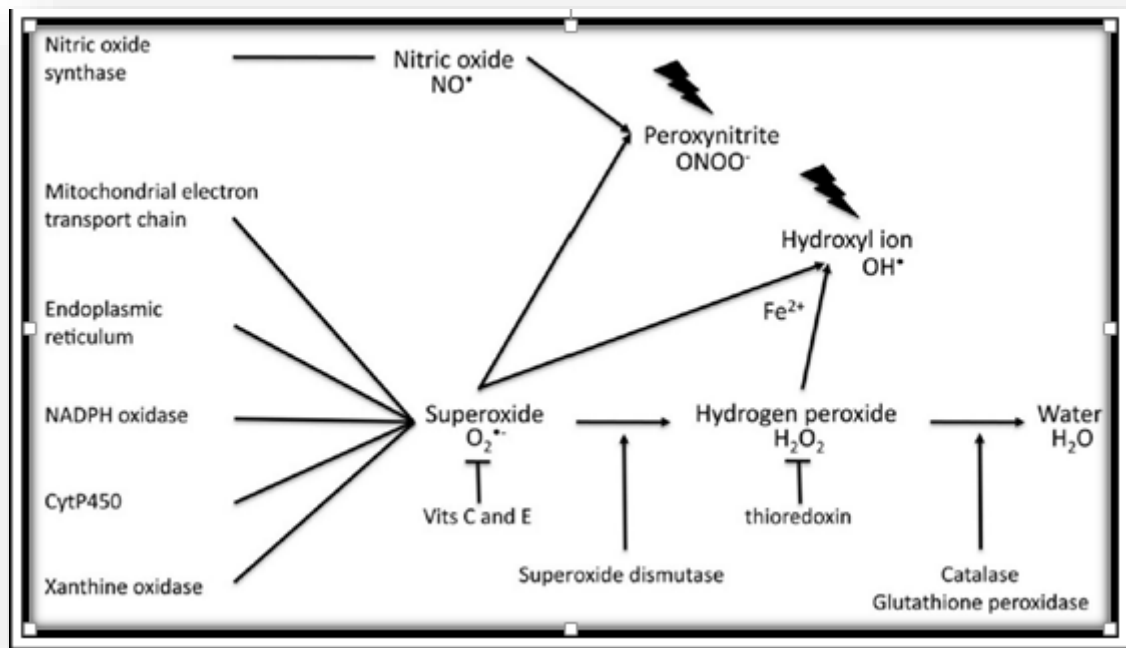


Figure 13 : Les principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, leurs origines potentielles et leurs voies de détoxification. NADPH, nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (Burton et al., 2011)

Tableau 2 : Principales ERO radicalaires et non-radicalaires (Dwassy, 2014).

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)	
Radicalaire	Non radicalaire
Radical superoxyde: $O_2^{\bullet-}$	Peroxyde d'hydrogène: H_2O_2
Radical hydroxyle: OH^{\bullet}	Ion hypochlorite: ClO^-
Peroxyde: RO_2^{\bullet}	Ozone: O_3
Alkoxyde: RO^{\bullet}	Oxygène singulet: 1O_2
Hydroperoxyde: HO_2^{\bullet}	Peroxyde nitrite: $ONOO^-$

1.4. Les principales sources de radicaux libres

Les radicaux libres peuvent avoir des sources externes ou internes à l'organisme (Figure 14)

1.4.1. Sources endogènes (source interne)

Les mitochondries constituent la principale source de production des ERO dans les systèmes biologiques. Pendant la respiration cellulaire l'oxygène est transformé en anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) au cours de la réduction partielle de l'ubiquinone/ubisemiquinone/ubiquinol (**Di Meo et al., 2016**).

Parmi les sources les plus importantes de radicaux oxygénés :

- le dysfonctionnement du système enzymatique ;
- Le manque d'antioxydants dans l'organisme ;
- la réaction inflammatoire qui est produit directement par les cellules phagocytaires activées, qui sont le siège d'un phénomène appelé « Explosion oxydative » consistant à l'activation du complexe NADPH oxydase (**Puppo et Halliwell, 1988**).

1.4.2. Sources exogènes (source externe)

Les facteurs exogènes associés à l'augmentation de la production et/ou à la réduction de l'élimination des radicaux libres sont aussi très variés (**Moller et al., 1996**) :

✚ Le rayonnement (UV, X ou γ ,)

Les rayonnements, qu'ils soient UV, X ou γ , peuvent par différents mécanismes induisent la synthèse de radicaux libres (**Tsai et al., 2017**). Ils réduisent également l' O_2 en O_2^- qui sera rapidement transformé par l'enzyme superoxyde dismutase en H_2O_2 qui sera réduit à son tour en OH, réagit avec les protéines, les lipides et l'ADN.

✚ Les polluants de l'aire (Fumée de tabac)

Les polluants de l'air, comme la fumée des cigarettes et les contaminants industriels, provoquent le stress oxydatif et considérer comme une source importante de ERO. Ils attaquent et causent des endommagements dans l'organisme que ce soit par interaction directe avec la peau ou après inhalation dans les poumons (**Al-Gubory, 2014**). Ils entraînent aussi à l'isolement des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, la peroxydation lipidique et une activation des cytokines pro-inflammatoires.

✚ Les herbicides et les pesticides

La toxicité par les herbicides et les pesticides augmente la production de radicaux libres, et par conséquence, les voies de détoxification enzymatique sont saturées, ce qui provoque donc le développement du stress oxydant (**Pizzino et al., 2017**).

✚ Les polluants alimentaires et médicament

Une grande variété de polluants alimentaires (engrais, additifs), graisses alimentaires saturées, sucres en excès, alcool, drogues et médicaments (antibiotiques, médicaments anticancéreux) peuvent contribuer à la production de ERO (El-Demerdash et al., 2018).

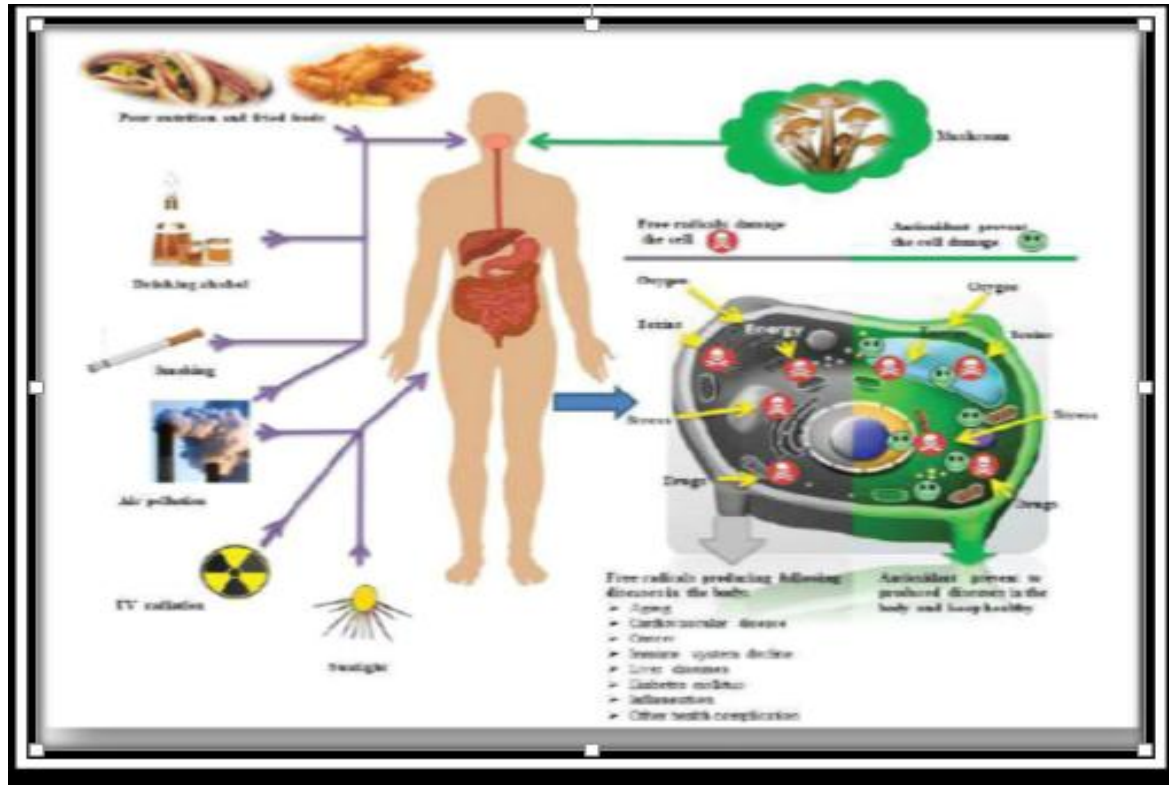


Figure 14 : Différents facteurs du stress oxydatif (Diallo, 2019).

1.5. Rôles physiologique et pathologique des radicaux libres

1.5.1. Activités physiologiques des radicaux libres sur la santé humaine

Lorsque les radicaux libres présentent à des concentrations faibles ou modérées, ils jouent plusieurs rôles bénéfiques pour l'organisme. Ils sont nécessaires au processus de maturation des structures cellulaires et peuvent agir comme des armes pour le système de défense de l'hôte. En effet, les phagocytes (neutrophiles, macrophages, monocytes) libèrent des radicaux libres pour détruire les microbes pathogènes envahisseurs dans le cadre du mécanisme de défense de l'organisme contre la maladie (Pham-Huy et al., 2008).

Les radicaux libres jouent un rôle régulateur clé dans les cascades de signalisation intracellulaire, dans plusieurs types cellulaires tels que les fibroblastes, les cellules

endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires, les myocytes cardiaques et le tissu thyroïdien. Le radical libre le plus connu agissant comme molécule de signalisation est l'oxyde nitrique (NO). C'est un important messager de cellule à cellule requis pour une bonne modulation du flux sanguin, impliqué dans la thrombose, il est crucial pour l'activité neuronale normale (**Pham-Huy et al., 2008; Pizzino et al., 2017**).

1.5.2. Activités néfastes des radicaux libres sur la santé humaine

Lorsque les radicaux libres et les oxydants sont produits en excès, ils génèrent un phénomène appelé stress oxydatif, un processus délétère qui peut gravement altérer les membranes cellulaires et d'autres structures telles que les protéines, les lipides, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique (ADN) (**Young et Woodside, 2001 ; Ighodaro et Akinloye, 2018**).

Le stress oxydatif peut survenir lorsque les cellules ne peuvent pas détruire adéquatement l'excès de radicaux libres formés. Par exemple, le radical hydroxyle et leperoxynitrite en excès peuvent endommager les membranes cellulaires et les lipoprotéines par un processus appelé peroxydation lipidique. Cette réaction conduit à la formation de malondialdéhyde(MDA) et de composés diènes conjugués, qui sont cytotoxiques et mutagènes (**Pizzino et al., 2017**).

La peroxydation lipidique se produit par une réaction radicalaire en chaîne, c'est-à-dire qu'une fois déclenchée, elle se propage rapidement et affecte un grand nombre de molécules lipidiques. Les protéines peuvent également être endommagées par les ERO/ERN, entraînant des changements structurels et une perte d'activité enzymatique (**Pham-Huy et al., 2008**).

Lorsque l'ADN est attaqué par un stress oxydatif tel que les ERO, la lumière ultraviolette ou des agents génotoxiques, la guanine est facilement oxydée en 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxo-Gua). L'existence de cette guanine oxydée dans l'ADN génomique peut provoquer une mutation de transversion telle que la liaison G-T ou G-A, dont l'accumulation peut entraîner des effets néfastes (**Ock et al., 2012**). Par conséquent, l'oxydation de la guanine a été considérée comme une lésion de l'ADN particulièrement pernicieuse, qui peut être à la fois responsable de plusieurs mutagenèses(**Pizzino et al., 2017**).

Si les radicaux libres ne sont pas correctement régulés et contrôlés, le stress oxydatif peut induire diverses maladies chroniques et dégénératives ainsi que de l'accélération de processus de vieillissement et certaines pathologies aiguës (traumatisme, accident vasculaire cérébral) et dans l'apparition de certaines pathologies, telles que le cancer, le diabète, l'athérosclérose, l'ostéoporose, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les maladies neurodégénératives, les

maladie respiratoires et les maladies inflammatoires(Pham-Huy et al., 2008 ;Forrester et al., 2018).

2. Antioxydants

Les antioxydants sont définis comme toute substance ou molécules capables de ralentir ou d'inhiber l'oxydation d'un substrat oxydable en agissant à faible concentration. Ce sont des molécules capables d'interagir avec les radicaux libres en bloquant l'initiation ou la propagation des chaînes de réactions oxydatives (Bourgou, 2016 ; Tanoh et al., 2018). Ils sont capables aussi de capter l'électron célibataire, en les transformant en molécules ou en ions stables (Favier, 2003).

Ainsi, les antioxydants peuvent être utilisés pour contrôler la teneur en substances réactives afin de minimiser et réparer les dommages oxydatifs (Tang et Halliwell , 2010).

L'organisme dispose d'un ensemble complexe de défense antioxydante qu'on peut diviser en deux grandes classes : les antioxydants endogènes (enzymatiques) et les antioxydants exogènes (non enzymatiques), sont souvent efficaces pour bloquer les effets nocifs des ERO (Figure 15) (Boudjllal, 2019 ;Mohiuddin et Kasahara, 2021).

En résumé, nous pouvons affirmer que le stress oxydatif et les radicaux libres sont confirmés comme étant responsables de plusieurs conditions pathologiques affectant différents tissus et systèmes, constituant ainsi l'un des dommages les plus importants et les plus répandus pour la santé humain.

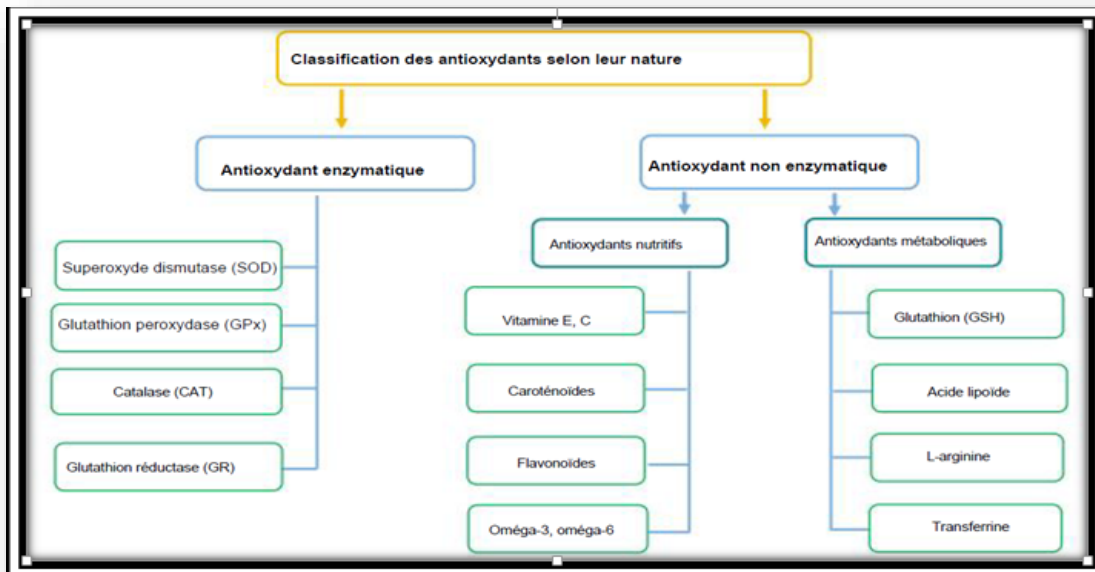


Figure 15 : classification des antioxydants selon leur nature (Jamshidi-Kia et al., 2020)

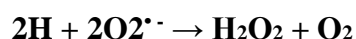
2.1. Antioxydants endogène (enzymatiques) :

La première ligne de défense du corps contre les radicaux libres et sont effet destructeur se représente par les enzymes antioxydantes. Ce système enzymatique, constitué de la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPX) (Avissar ,1989) .

✚ Le superoxyde dismutase (SOD)

Puissante enzyme antioxydante naturelle, elle agit de la réaction en chaîne induite par les espèces réactives de l’oxygène et constitue le premier et l’un des principaux maillons du processus de défense contre les radicaux libres (Menvielle-Bourg, 2005).

La SOD est une métalloprotéine qui catalyse la dismutation de l’anion superoxyde en peroxyde d’hydrogène et en oxygène moléculaire (Ighodaro et Akinloye, 2018). (Figure 11). Cette réaction aboutit, à la formule suivante :



Elle enlève les racines au-dessus de l’oxygène en accélérant le taux d’élimination d’environ quatre fois à l’aide de certains minéraux tels que le sélénium, le cuivre et le zinc. Cette enzyme existe sous trois isoformes deux sont présentés à l’intérieur des cellules (SOD mitochondriale ayant le manganèse dans son site actif (MnSOD), SOD cytosolique, ayant le zinc dans son site

actif (ZnSOD), tandis que l'autre est situé dans l'espace extracellulaire (SOD ayant le cuivre et le zinc (Cu-ZnSOD) (Younus, 2018).

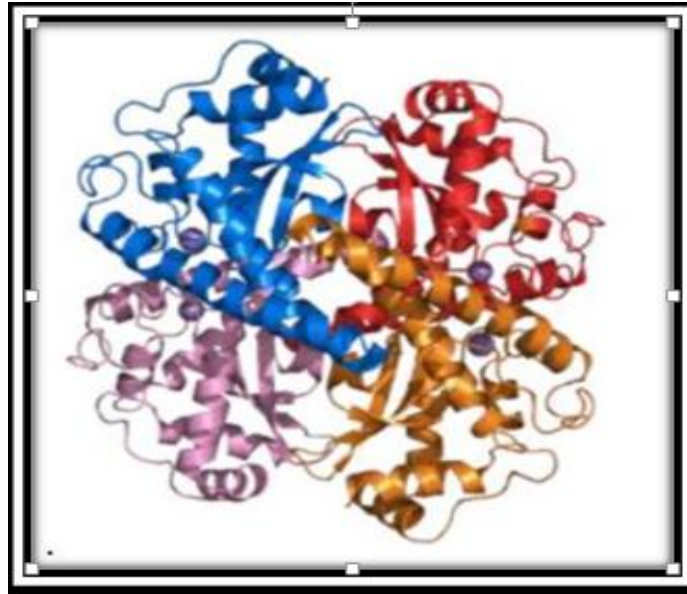
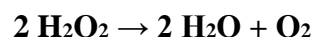


Figure 16 : Structure tridimensionnelle du superoxydedismutase (Diaz A et al., 2012)

✚ Catalase (CAT)

La catalase est une enzyme tétramérique ; chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH (Figure12), que l'on retrouve principalement au sein des peroxysomes (Marzougui, 2012), dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales, cette division l'empêche d'être un accepteur pour l' H_2O_2 formé dans le cytosol et les mitochondries (Awadet al., 2018).

Elle catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau (Desmier, 2016).



L'activité de la catalase est liée avec la concentration (Guillouty, 2016). Les concentrations élevées de H_2O_2 intracellulaires entraînent une activation préférentielle de la catalase, tandis que les faibles concentrations seront prises en charge par le glutathion peroxydase (Francesco, 2004).

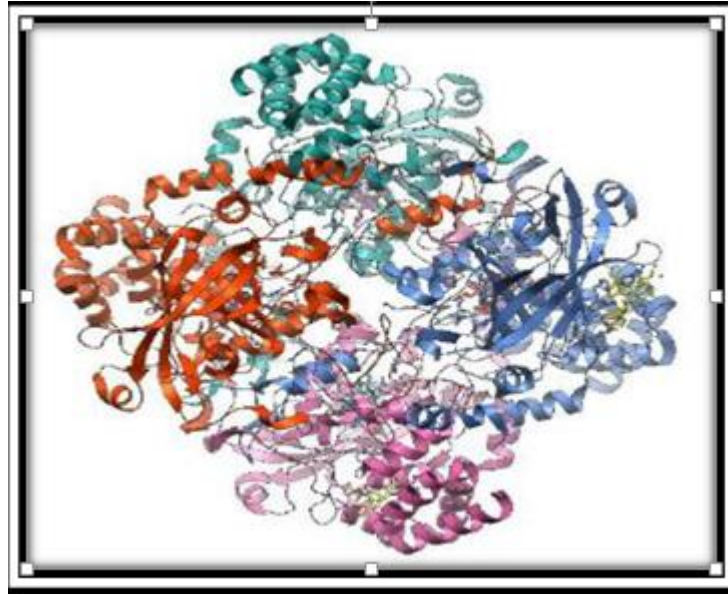


Figure 17 : Structure tridimensionnelle de la catalase (Diaz et al., 2012).

✚ Les peroxiredoxines

La Glutathion peroxydase (GPx) et la Glutathion réductase (GR) ; sont également connues sous le nom de thiorédoxine peroxydase, dont six sont trouvées chez les mammifères dans le cytosol et les mitochondries. Ces protéines se lient au noyau et aux membranes cellulaires. Les peroxiredoxines convergent à la fois H_2O_2 , NO^\bullet et NOO^\bullet grâce à l'activité peroxydase (Nicolussiet al., 2017).

▪ La glutathion peroxydase (GPX)

La glutathion peroxydase est une sélénoenzyme (Se-GPx). Elle est constituée de 4 sous-unités contenant chacune un atome de sélénium (Figure 13). Elle agit en synergie avec la SOD et joue un rôle très important dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Benhar, 2018).

Ces protéines jouent un rôle important dans l'élimination des hydroxyradicaux en raison de leur valeur tangible, représentant 0,1-0,8% des protéines cellulaires libres en couplant la réduction de ces dérivés réactifs avec l'oxydation de substrats réducteurs comme le glutathion (GSH) (Ulrich et Jakob, 2019).

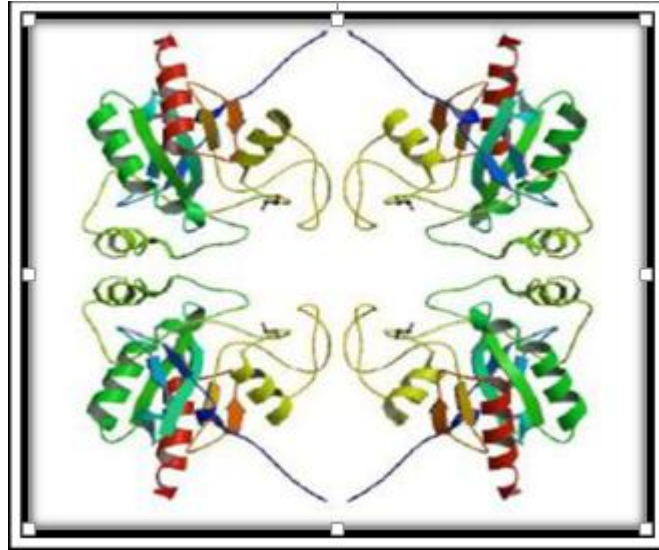


Figure 18 : Structure tridimensionnelle de la glutathion peroxydase (Diaz et al., 2012).

▪ Glutathion réductase (GRx)

La glutathion réductase (GRx), produit GSH en utilisant NADPH comme complément. Elle permet d'éliminer les peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés (Haleng et al., 2007).

2.2. Antioxydants exogène (non enzymatiques)

Divers piègeurs de radicaux libres non enzymatiques peuvent prendre en charge la détoxification d'un grand nombre de radicaux libres. Ils sont généralement apportés par l'alimentation. Ce sont les caroténoïdes, les oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium, magnésium et manganèse), les polyphénols ainsi que les vitamines A, C et E (Favier, 2003 ; Fofana, 2011).

Les antioxydants non enzymatiques se caractérisent par leur faible masse moléculaire et leur capacité à prévenir ou à réduire les dommages causés au stress oxydatif (Tanoh et al., 2018).

2.2.1. Antioxydant nature

✚ Vitamine E (tocophérol) :

Il se retrouve en quantité variable dans les huiles (soja, maïs, olive) et dans les noix et noisettes. Le γ -tocophérol (Figure 19) est présent essentiellement dans l'huile de sésame, le principal antioxydant dans les membranes des cellules, en particulier celles des mitochondries. Elle agit directement sur une grande variété d'ERO pour former un radical peu réactif. Par la suite la vitamine E oxydée pourra être reconvertie par la vitamine C et la vitamine A. Elle

devient à son tour un radical moins actif que le radical lipidique peroxy ($\text{LOO}\cdot$) et pourra alors être pris en charge par une autre molécule antioxydant (Kada, 2018 ; Liu et al., 2018).

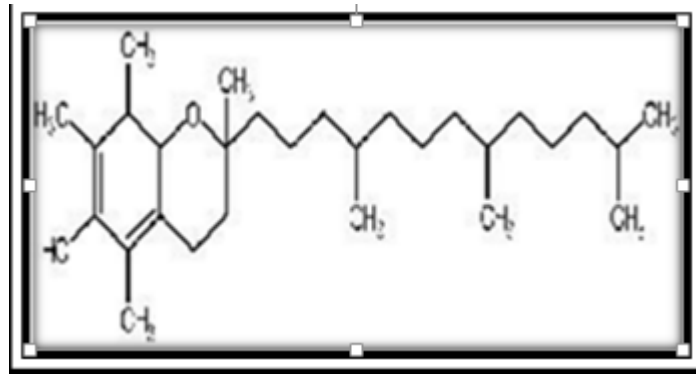


Figure 19 : Structure chimique du tocophérol (Lieu et al., 2018)

✚ Vitamine C (L'acide ascorbique) :

Il se retrouve principalement dans les fruits (oranges, les citrons et les fraises) et les légumes-feuilles (brocolis, chou-fleur) (Figure 20)(Ashor et al., 2016). Ses fonctions sont nombreuses : antioxydants, anti-athérogènes, anticancérigènes, immunomodulateurs.

La vitamine C est considéré comme étant l'antioxydant naturel le plus puissant, il peut capter et réduire les radicaux libres et empêche l'oxydation des LDL produites par les systèmes générateurs de radicaux libres. Ellesoutient le système de défense de l'organisme et élimine latoxicité de certains produits chimiques du corps.

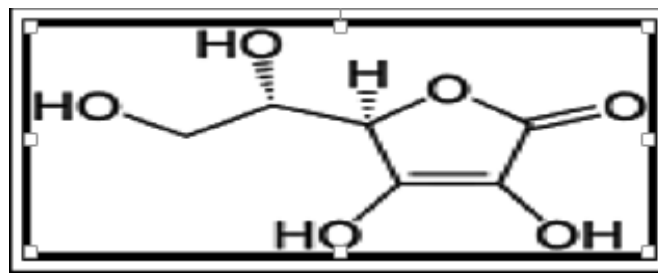


Figure 20 : Structure chimique d'acide ascorbique (Baudin, 2020).

✚ Caroténoïdes

Ils sont présents dans de nombreux aliments, en particulier les fruits, les légumes, et les poissons. Ce sont des pigments liposolubles intensément colorés (jaunes, orangée à rouge) synthétisés par les plantes et les micro-organismes. Les caroténoïdes sont en général de bons capteurs pour les radicaux hydroxyles et peroxyliques, qui peuvent inhiber les chaînes de peroxydation des lipides (Zuluaga et al., 2017). Il ya plusieurs membres dans le groupe

caroténoïde, mais le plus connu et étudié des caroténoïdes est la β -carotène (Figure 16), qui est un puissant antioxydant capable d'étancher rapidement l'oxygène singulet (Fusco et al., 2007).

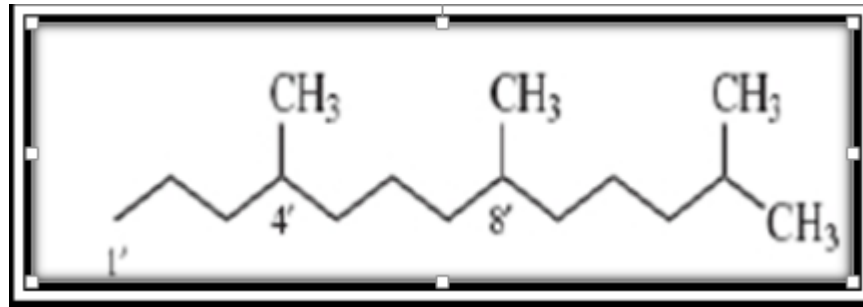


Figure 21 : Structure chimique du β -carotène (Mahmoudi et Nosratpour, 2013).

✚ Les oligoéléments

Les oligo-éléments, notamment le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le cuivre (Cu), jouent un rôle important dans le soutien du système immunitaire en agissant comme cofacteurs des enzymes antioxydantes qui protègent le corps contre OS, servant également de composant de nombreuses enzymes virales, protéases et polymères qui aident à la prévention de infections virales (Muhammad et al., 2021).

✚ Polyphénol (les composés phénoliques)

Les polyphénols sont des métabolites secondaires qui se trouvent dans les plantes, à partir des racines jusqu'aux fruits (He et al., 2008). Ils ont des propriétés saines potentielles sur l'organisme humain, principalement comme antioxydants, anti-allergiques, anti-inflammatoires, anticancéreux, antihypertenseurs et antimicrobiens (Daglia, 2012).

Plusieurs études ont montré qu'il existe un rapport inverse entre la prise d'aliments riches en polyphénols (les fruits et les légumes) et le risque de maladies liées à l'âge telles que les maladies neurodégénératives et les maladies cardiovasculaires (Hahn et al., 2017; Fraga et al., 2019).

2.2.2. Antioxydant synthétique

Les antioxydants synthétiques sont des composés synthétisés chimiquement car ils n'existent pas dans la nature et sont ajoutés aux aliments comme conservateurs pour aider à prévenir l'oxydation des lipides (Poljsak et al., 2013). Ils sont généralement des composés phénoliques d'origine pétrochimique comme le butylhydroxytoluène (BHT), le butylhydroxyanisole (BHA) ou encore les gallates. En raison de l'instabilité inhérente des

antioxydants naturels, plusieurs antioxydants synthétiques ont été utilisés pour stabiliser les graisses et les huiles (**Poljsak et al., 2013**). Ils sont également considérés comme des molécules ou ensembles de molécules capables de neutraliser les radicaux libres, ayant ainsi le rôle de défense au sein de la membrane ou de la cellule

Le BHA, BHT, les esters de l'acide gallique (gallate de propyle, gallate d'octyle et gallate de dodécyle) sont des antioxydants synthétiques lipophiles. Le BHA et le BHT sont les plus fréquemment utilisés. Ceux-ci sont principalement employés comme conservateurs, à faible concentration, dans les produits cosmétiques et alimentaires afin de protéger les lipides du rancissement. Néanmoins, leur utilisation reste controversée, les produits de dégradation du BHA et du BHT étant suspectés d'être cancérogènes (anonyme 1)

En effet, le BHA en cas d'utilisation excessive et avec des concentrations élevées certains produits ingérés en substances toxiques ou cancérigènes en augmentant la sécrétion des enzymes microsomales du foie et des organes extra-hépatiques (**Gardis-Albert et al., 2003**).

Chapitre 3 :

COVID-19 et stress oxydatif

1- Stress oxydatif induit par des virus respiratoire

Le stress oxydatif est un facteur important provoquant des altérations métaboliques et physiologiques et diverses maladies de l'organisme (**Derouiche, 2020**).

De nombreuses publications ont confirmé le développement du stress oxydatif dans diverses infections virales dont les maladies respiratoires telles que le virus respiratoire syncytial humain (RSV), la grippe (IV), le rhinovirus humain (HRV), le métapneumovirus humain (HMPV), le para-influenza et les adénovirus et coronavirus (CoV), qui peuvent infecter les voies respiratoires supérieures et/ou inférieures chez les humains et sont les causes du rhume (**Ebrahimi et al., 2021**).

Suite à une infection grippale, une quantité excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est produite dans divers tissus, y compris l'épithélium alvéolaire et l'endothélium. Les patients infectés par le virus de la grippe ont un niveau élevé de biomolécules oxydées telles que l'ADN, les lipides et les protéines. De plus, une production élevée de ERO, telles que les nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydases (NADPH oxydase, Nox) et la xanthine oxydase (XO), créaient des niveaux d'antioxydants déséquilibrés et une expression régulée à la hausse de la NO synthase 2 (NOS2) et un niveau élevé de protéines nitrées indiquant un stress oxydatif et nitrosatif développé ont été observés dans les échantillons de tissus pulmonaires des patients grippés décédés **Chernyak et al., 2020**.

Il est connu que l'expression du complexe NADPH oxydase et de l'oxyde nitrique synthase pourrait également être activée par les agents pathogènes dans les cellules phagocytaires, ce qui entraînerait une mutation dans la production de ERO (**Ebrahimi et al., 2021**).

L'activité accrue de la NADPH oxydase réduit la concentration de NADPH libre qui est nécessaire pour réduire le GSSG en GSH. Une moindre disponibilité de GSH augmentera encore le stress oxydatif dans la cellule, ce qui favorisera à son tour les interactions protéine-ACE2 S et augmentera la gravité de l'infection au COVID-19 (**Suhail et al., 2020**).

Selon leur production, les ERO peuvent jouer des rôles ambigus lors d'infections virales. L'excès d'ERO à savoir le superoxyde et ses dérivés, est la principale cause de lésions pulmonaires causées par une infection par le virus de la grippe. Nox1 ou Nox2 est également important pour induire l'apoptose épithéliale et les lésions pulmonaires par le virus SARS-Cov-2. Le déséquilibre oxydatif en plus de causer des lésions tissulaires peut contribuer à la

transmission virale de cellule à cellule et à la production robuste de cytokines et de chimiokines entraînant des tempêtes de cytokines (**Fernandes et al., 2020**).

2- Le stress oxydatif peut induire le COVID-19

La pandémie actuelle de COVID-19 et le risque de SRAS CoV-2 présentent un risque particulier pour les personnes vivant avec des conditions préexistantes qui altèrent la réponse immunitaire ou amplifient la réponse pro-inflammatoire (**Chiappetta et al., 2020**).

Des études récentes suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle important dans les infections virales telles que les infections par le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2 (**Marie-Pierrette, 2020**).

Les macrophages alvéolaires pulmonaires produisent généralement des ERO à des niveaux relativement faibles à utiliser principalement pour la signalisation intracellulaire. Ainsi la réponse adéquate à une infection virale doit impliquer une homéostasie redox strictement maintenue. Son évolution vers une production excessive de ERO entraîne le développement d'un stress oxydatif suivi de dommages cellulaires et tissulaires (**Chernyak et al., 2020**).

Une confirmation plus forte est venue d'études démontrant que la diminution des niveaux d'antioxydants s'accompagnait d'une augmentation du stress oxydatif, comme en témoigne la peroxydation lipidique ainsi que des niveaux plus élevés d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote chez les patients atteints de SARSCoV-2 sévère (**Pincemail et al., 2021**).

La gravité variable de l'infection au COVID-19 est multifactorielle, l'âge, le sexe, l'obésité sévère et le diabète sont des facteurs de risque bien établis d'augmentation de la morbidité et de la mortalité (**Finucane et Davenport, 2020**).

L'âge

Il est largement admis que le processus de vieillissement prédispose les individus à certaines maladies infectieuses (**Nikolich-Žugich, 2018**). Dans le cas du COVID-19, l'âge avancé est associé à une plus grande morbidité due au COVID-19, à l'admission en unité de soins intensifs (USI), à la progression vers le SDRA, à des fièvres plus élevées et à des taux de mortalité plus élevés (**Chow et al., 2021**). De plus, une lymphocytopenie, une neutrophilie, des indices élevés liés à l'inflammation et des indicateurs liés à la coagulation ont été systématiquement signalés chez les patients âgés (65 ans) par rapport aux patients jeunes et d'âge moyen atteints de COVID-19 (**Harrison et al, 2020**).

L'âge prédispose les individus à avoir des niveaux de stress oxydatif accrus conduisant à la production de cytokines inflammatoires qui n'est exacerbée que par l'infection au COVID-19. La diminution progressive de la capacité à maintenir l'homéostasie redox chez les personnes âgées peut augmenter le risque d'activation immunitaire excessive et de lésions pulmonaires en réponse à une infection virale. Le stress oxydatif chronique peut entraîner une peroxydation lipidique, une caractéristique commune associée au syndrome de détresse respiratoire aigue. Les ERO altèrent également le protéasome et la fonction mitochondriale (**Shenoy, 2020**).

Des études observationnelles ont indiqué que l'âge avancé et la présence de chroniques sont des facteurs de risque qui peuvent augmenter la gravité de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 (**Merad et Martin, 2020**). Les personnes âgées et les personnes souffrant de diabète, d'hypertension et de maladies cardiovasculaires présentent un état de stress oxydatif accru, c'est parce que ces patients ont déjà un état de stress oxydatif, donc l'infection virale va augmenter ce stress et nous donnant une explication possible de la sévérité du COVID-19 dans ces catégories de patients (**Marie-Pierrette, 2020**).

Les personnes âgées maintiennent un faible niveau d'inflammation chronique qui est associé au stress oxydatif et à la production de cytokines inflammatoires, une condition qui augmente la gravité des infections virales dans cette population. Sur la base des données actuelles, le taux moyen de létalité chez les adultes de moins de 60 ans est estimé à moins de 0,2 %, contre 9,3 % chez les plus de 80 ans. En outre, les comorbidités telles que le diabète, l'obésité et l'hypertension augmentent le risque de mortalité de cinq fois, mais le risque semble être plus faible chez les patients plus jeunes que chez les sujets plus âgés (**Delgado-Roche et al 2020**).

L'obésité :

L'inflammation joue un rôle central dans l'obésité, il provoque la diminution de l'oxydation des acides gras dans les adipocytes (**Hill et al., 2018**).

L'inflammation chronique, qui accompagne l'obésité et le syndrome métabolique entraîne une production anormale de cytokines et une augmentation des réactifs de la phase aigue. Les patients obèses ont une activité plus élevée du facteur de transcription nucléaire kappa B et une expression plus élevée de l'acide ribonucléique des cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale- γ , l'interleukine-1 et l'interleukine-6 (IL-6), éléments cruciaux dans la pathogenèse du syndrome métabolique (**Hotamisligil, 2006**).

L'obésité a une influence négative sur la mécanique ventilatoire car elle affecte la résistance élastique de la cage thoracique, diminue la capacité pulmonaire fonctionnelle résiduelle et totale qui prédispose aux difficultés respiratoires. Il est connu que les volumes pulmonaires et l'augmentation de la tension élastique dans la cage thoracique diminuent l'efficacité ou la fonction des voies respiratoires (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018).

Le stress oxydatif et la leptine sont l'une des principales causes d'obésité et symbolisent un risque d'aggravation et de mauvais pronostic chez les patients infectés par le COVID 19. Ainsi, la réduction du stress oxydatif et de la leptine est utile dans la gestion de l'obésité et la prévention ainsi que la gravité du COVID-19 (Yadav et al., 2020).

Le stress oxydatif peut être responsable de la déficience alvéolaire, de la coagulation et du dérèglement des globules rouges dans le COVID-19 (Delgado-Roche et al 2020 ; Laforge et al., 2020). De plus, des concentrations élevées de leptine endommagent la protection pulmonaire et induisent un stress oxydatif (Blanca et al., 2020) qui les influence pour des résultats inférieurs et des victimes de COVID-19. Ainsi, la leptine pourrait être le lien avec une omniprésence plus élevée en tant que comorbidité à l'infection par le SRAS-CoV-246. Il semble que le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse et la gravité du virus corona en fournissant des antioxydants qui peuvent être fructueux dans la gestion des covid-19 (Figure 22) (Banerjee et al., 2020).

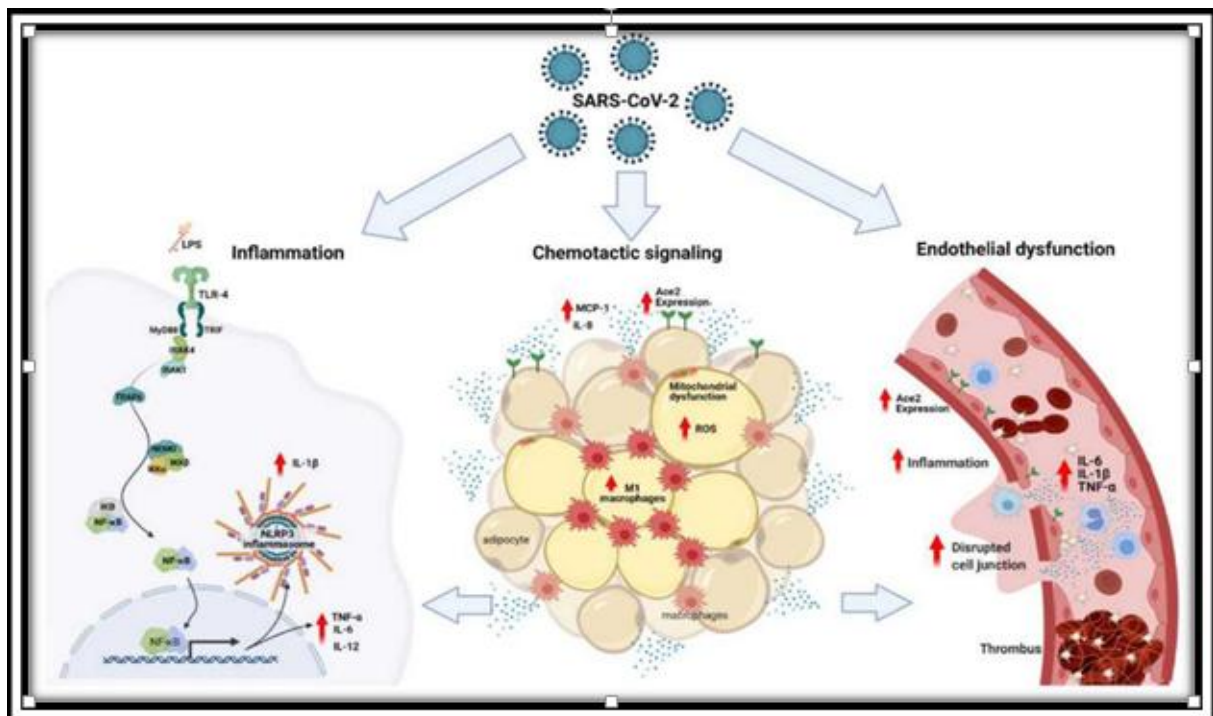


Figure 22: Les mécanismes sous-jacents au risque accru de complications et de mortalité chez les patients obèses atteints de COVID-19 et sa relation avec le stress oxydatif (**De Lorenzo et al., 2021**).

✚ Le sexe :

De nouvelles preuves suggèrent un taux de mortalité plus élevé chez les hommes que chez les femmes infectées par le SRAS-CoV-2. Au 6 mai 2020, la mortalité des hommes dépassait celle des femmes dans le monde. La sensibilité liée au sexe au COVID-19 est due aux différences entre les sexes dans l'immunité innée et adaptative (**Chen, N et al., 2020**).

Semblable au COVID-19 dans la septicémie inflammatoire aiguë, les femmes survivent mieux que les hommes. Les femmes résolvent l'inflammation aiguë et préviennent mieux l'hyperinflammation que les hommes (**Rathod et al., 2017**). Les femmes produisent des quantités plus élevées d'IFN- α antiviral et des niveaux similaires de TNF- α , respectivement (**Torcia et al., 2012**). Une telle disparité entre les sexes dans l'activité des TLR a été associée à une charge virale du VIH-1 plus faible chez les femmes que chez les hommes (**Meier et al., 2009**).

En fait, les femelles sont composées d'une mosaïque de cellules provenant des chromosomes X paternels et maternels, leur offrant une plus grande diversité de réponses immunitaires (**Spolarics et al., 2017**) et leur permettant de montrer des niveaux inférieurs de certaines cytokines inflammatoires et de meilleures réponses des cellules T et les anticorps par rapport avec des hommes (**Conti et al., 2020**). Étant donné que les marqueurs inflammatoires sont significativement différents entre les garçons et les filles prépubères, les chromosomes sexuels semblent être plus importants que les hormones sexuelles lors de l'inflammation. Cette notion a été étayée par des données sur les maladies liées à l'X. Chez les sujets atteints du syndrome de Turner, qui sont phénotypiquement féminins mais porteurs d'un chromosome X, les réponses inflammatoires sont similaires à celles des hommes (**Manjili et al., 2020**).

3- Le COVID -19 provoque le stress oxydatif

Le stress oxydatif est considéré comme un facteur clé du COVID-19 (**Delgado-Roche et al., 2020**). Le SRAS-CoV2, comme d'autres virus à ARN, peut déclencher un stress oxydatif. De nombreux virus qui infectent le système respiratoire induisent une augmentation de la formation d'ERO en réponse à des niveaux élevés de cellules infectées. De plus, les infections

virales agissent sur des mécanismes antioxydants créant un état de déséquilibre entre les oxydants-antioxydants qui entraînent des dommages cellulaires à cause de stress oxydatif (**Figure 23**) (**Wieczfinska et al 2022**).

La majorité des ERO du système vasculaire proviennent de la NADH/NADPH oxydase. Ce sont des oxydases non phagocytaires qui incluent (Nox1, Nox2, Nox4, Nox5 (humains) (**Knock, 2019**). La NADPH oxydase est un complexe enzymatique lié à la membrane qui réduit l'O₂ en superoxyde et se trouve principalement dans les cellules phagocytaires, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les myocytes cardiaques (**Gallagher, 1996**).

Le nouveau Covid-19 adopte le même mécanisme d'entrée que son ancêtre le SRAS-CoV, qui exploite le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (**Zhang et al., 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 et al., 2020**).

Le mécanisme de l'entrée cellulaire repose sur la liaison de la protéine S subséquente préparée par les protéases cellulaires et la protéine de pointe (S) au récepteur (**Figure 25**) (**Sungnak et al., 2020**). Bien que la voie d'entrée du virus se fasse par les poumons, le récepteur ACE2 du virus est largement exprimé dans le corps humain, en particulier dans le coeur, le système gastro-intestinal, les reins et les poumons de type II alvéolaire, ce qui le rend possible pour le virus de faire ses dégâts dans des cellules autres que celles du système respiratoire (**Patel et Verma, 2020**). À cet égard, l'ACE2 a récemment acquis une importance dans la pathogenèse de l'infection par le SRAS-CoV 2 pour son rôle de point d'entrée fonctionnel pour le virus en se liant à sa protéine S de surface (**Shukla et Banerjee, 2021**).

Des études ont montré que la liaison de la protéine virale S avec ACE2 augmente la concentration d'Ang II, car ACE2 n'est plus disponible pour convertir Ang II en Ang 1-7. Dans cette condition, l'Ang II se lie au récepteur de l'angiotensine de type 1 (AT1R), qui stimule l'activité du NADPH. Il en résulte une augmentation de la production de ROS (superoxyde) et de la consommation de NADPH, le donneur d'électrons dans la cellule (**Suhail et al., 2020**).

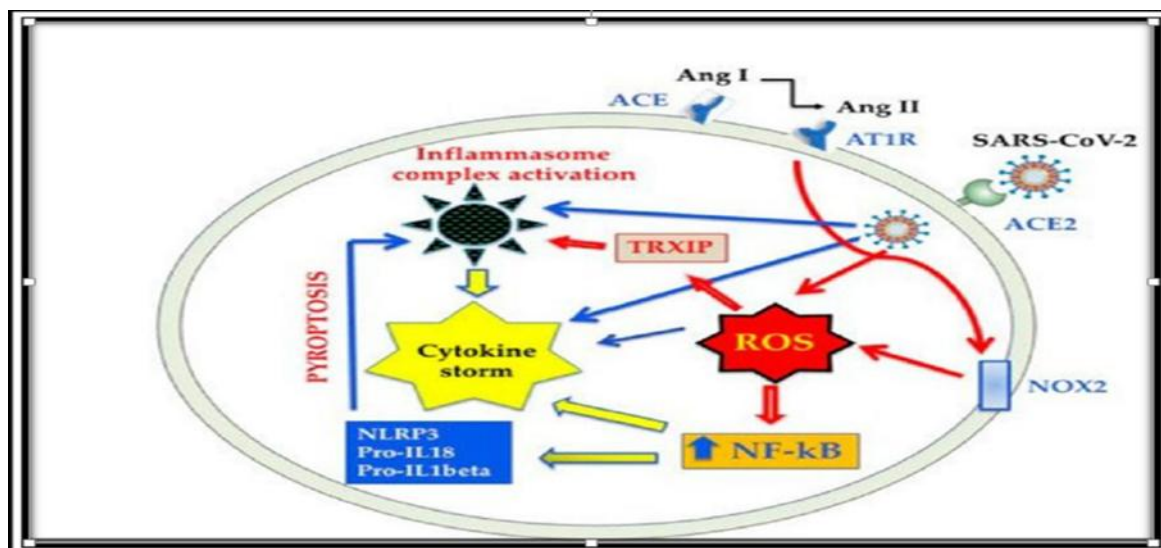


Figure 23 : Stress oxydatif et inflammation induits par l'infection par le SRAS-CoV-2(Fratta Pasini et al., 2021).

De plus, l'ensemble des faits disponibles indique que la liaison de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydases (NOX) déterminants l'un des plus importants l'Ang II à l'AT1R contrôle également l'activation de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Par conséquent, l'ACE2 induit par le SRAS-CoV-2 la régulation à la baisse augmente la liaison de l'Ang II à l'AT1R, qui, en déclenchant NOX, provoque un stress oxydatif (OS) et inflammation en fonction de la sévérité du COVID-19(Figure 24) (Fratta Pasini et al., 2021).

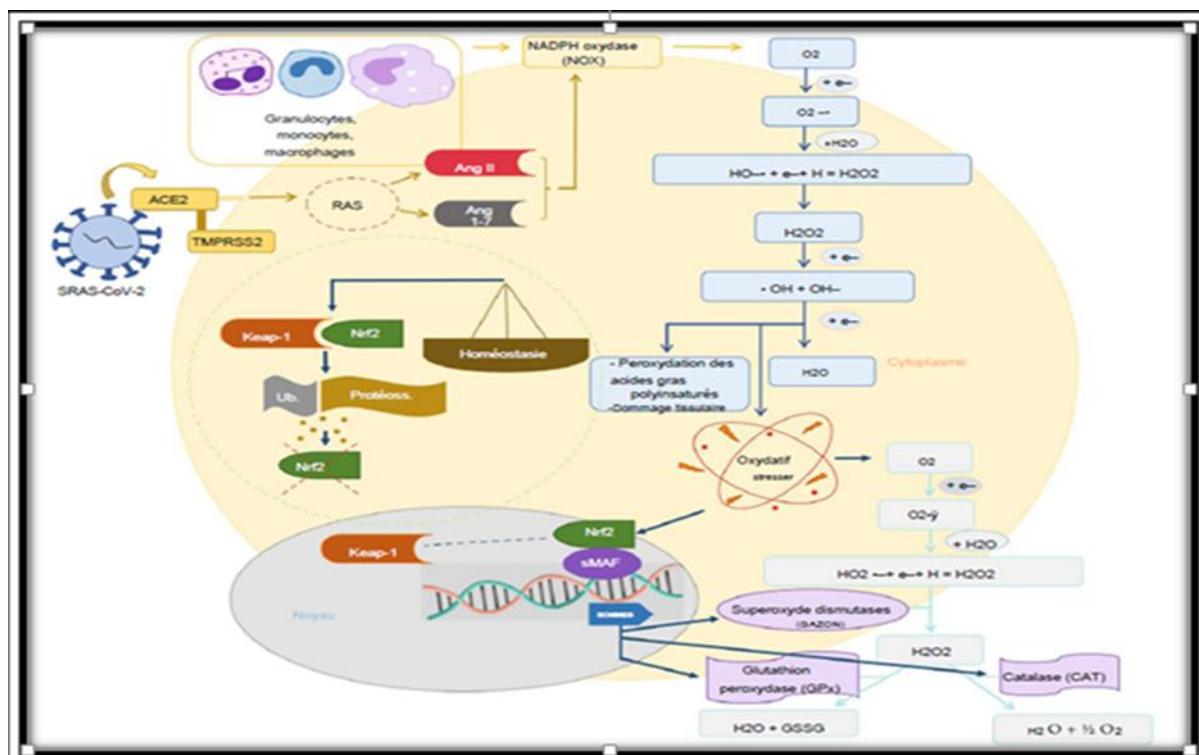


Figure 24 : Le processus de formation d'espèces réactives de l'oxygène dans l'infection par le SRAS-CoV-2 (Fernandes et al., 2020).

4- Les problèmes respiratoire et sa relation avec le stress oxydatif chez les patients atteint le COVID-19

Au cours de l'épidémie de SRAS, les patients ont souvent présenté des maladies de type respiratoire qui ont évolué vers une pneumonie sévère, des observations reflétant l'évolution de la maladie de COVID-19, suggérant que le poumon est le tropisme primaire du SRAS-CoV-2 (Harrison et al, 2020).

Il n'est pas rare que le SRAS-COV-2 déclenche une libération massive de cytokines, capables de provoquer de graves lésions pulmonaires et un dysfonctionnement multi-organique et d'établir un état prothrombotique néfaste (Vrachatis et al., 2021). Les preuves actuelles indiquent que la plupart des patients gravement malades atteints de COVID-19 présentent des lésions de plusieurs organes, notamment des lésions pulmonaires aiguës, des lésions rénales aiguës, des lésions cardiaques, un dysfonctionnement hépatique et un pneumothorax (Figure 25) (Ni et al., 2020).

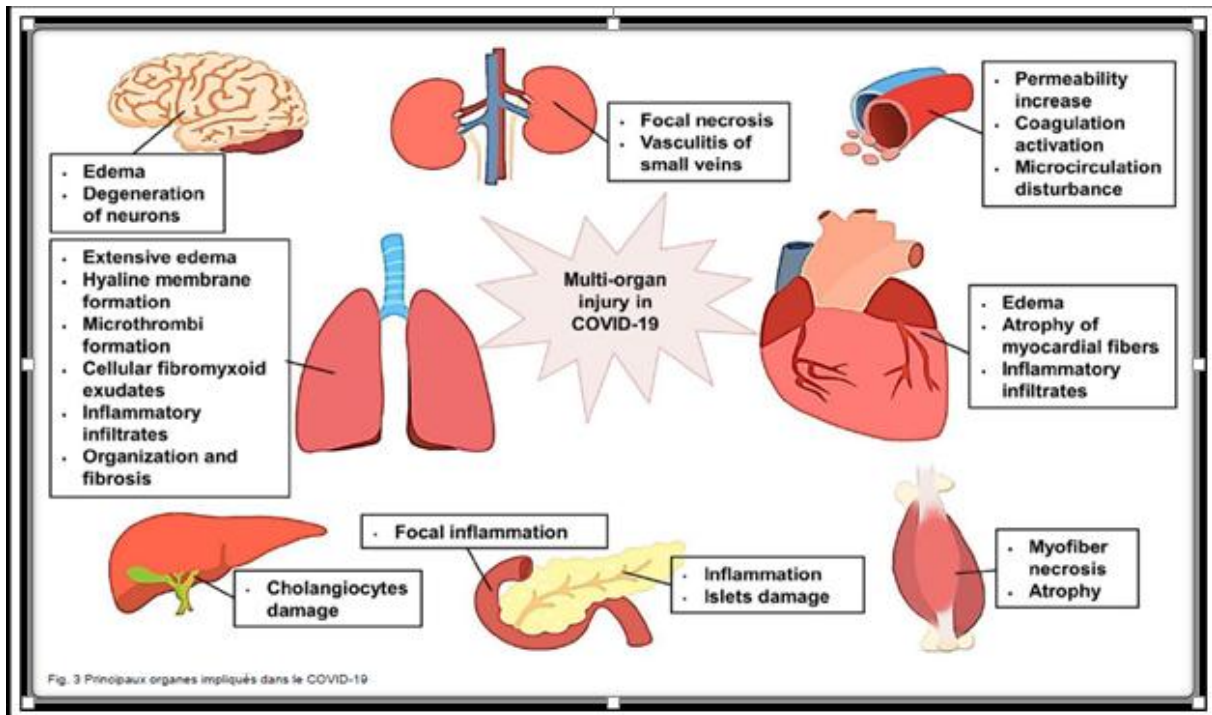


Figure 25 : Principaux organes impliquée dans le COVID-19(Ni et al., 2020).

Généralement, les infections virales respiratoires sont liées étroitement à l'inflammation et à la production de cytokines. Des taux sériques élevés de cytokines et de chimiokines sont signalés chez les patients atteints de Covid-19. Dans certains cas, la tempête de cytokine développée considérée comme un facteur clé dans le développement du syndrome de détresse respiratoire aigue et divers dysfonctionnements d'organes. Le stress oxydatif a une fonction critique dans les processus inflammatoires (Mehri et al., 2021).

La pneumonie virale causée par le SRAS-CoV-2 induit une suractivation de la réponse immunitaire dans les tissus pulmonaires affectés par la réplication du virus. Ce processus pathologique s'accompagne presque toujours d'un stress oxydatif. Le SRAS CoV 2 est capable

de provoquer une pneumonie grave en infectant pneumocytes de type II (**Chernyak et al., 2020**).

Les infections virales du système respiratoire sont liées à la production de cytokines, aux dommages cellulaires, à l'inflammation et à certains autres processus physiopathologiques qui ont des liens potentiels avec la SG ou le déséquilibre redox. Des niveaux élevés des ERO avec des mécanismes antioxydants privés sont d'une grande importance pour que les virus se répliquent et provoquent des maladies (**Baqi et al 2020**).

Les infections virales respiratoires et la gravité des lésions pulmonaires des patients infectés par le SRAS-CoV ont été associées à des facteurs de transcription, notamment NF-kB qui sont activés à la suite du couplage de l'OS avec l'immunité innée, Le facteur NF-kB apparaît également dans d'autres gènes d'apoptose et pro-inflammatoires, ce qui suggère que la protéase virale joue un rôle central dans la physiopathologie du SRAS-CoV (**Baqi et al., 2020**).

L'inhibition des voies médiées par NRF2 et à l'activation de la signalisation NF-kB, favorise l'inflammation et les dommages oxydatifs au cours de ces infections.

5- L'inflammation et le stress oxydatif chez les patient atteints covid-19

Dans des études récente les scientifiques se concentrent sur la relation entre l'infection au COVID19 et l'inflammation d'un côté et entre le stress oxydatif et l'inflammation de l'autre pour identifier l'effet possible du stress oxydatif sur la progression de l'état de santé de l'hôte du COVID-19 (**Derouiche, 2020**). D'autre études ont montré que le stress oxydatif et l'inflammation sont des processus interconnectés qui contribuent à la progression du COVID-19 (**Forcados et al., 2021**).

Le stress oxydatif entraîne des changements chez les patients COVID-19, tels que son implication dans l'amplification et la persistance d'une tempête de cytokines, de la coagulopathie et de l'hypoxie cellulaire. En parallèle de ces changements le COVID-19 provoque la mort des cellules infectées, l'activation de la réponse immunitaire innée et la sécrétion de cytokines inflammatoires (**Mohiuddin et Kasahara, 2021**).

Dans un état équilibré normal d'oxydants-antioxydants, lors d'une exposition à des pro-oxydants, le (Nrf2), un facteur nucléaire lié au facteur 2 lié à l'érythroïde-2, est activé et une réponse antioxydant régule l'état, mais dans les infections virales respiratoires, le facteur Nrf2 est inhibé et (NF-kB) un activateur de chaîne légère kappa du facteur nucléaire de la

signalisation des cellules B activées est activé, ce qui provoque une inflammation et des dommages cellulaires supplémentaires dus au stress oxydatif. La prolifération cellulaire est induite via le stress oxydatif, l'apoptose, l'inflammation et l'hypertrophie par l'initiation de réactions redox en chaîne (Komaravelli et Casola, 2014).

Concernant l'inflammation, l'infection par le SRAS-CoV-2 active fortement les voies immunitaires innées, déclenchant une réponse incontrôlée des cytokines appelée "tempête de cytokines" qui cible plusieurs tissus et organes, dont les cellules endothéliales qui, à leur tour, libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines qui recrutent des cellules immunitaires dans le site de l'inflammation (Cecchini et Cecchini, 2020).

L'interaction entre le stress oxydatif et l'activation des cytokines pro-inflammatoires contribue aux dommages des macromolécules cellulaires et des tissus observés chez les patients COVID-19. L'augmentation de la concentration et l'activité de l'angiotensine entraînant un stress oxydatif et des dommages aux macromolécules cellulaires peut activer les cytokines pro-inflammatoires, exacerbant ainsi la réponse inflammatoire et contribuant à la gravité du COVID-19 (Beltrán-García et al., 2020).

6- La réponse immunitaire chez les patient atteint COV est associer a un le stress oxydatif

Pour protéger le corps contre les agents pathogènes, les cellules ont la capacité unique d'identifier et de restreindre la réplication des agents pathogènes. La réponse immunitaire peut être largement divisée en système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif (Schultze et Aschenbrenner, 2021).

Lors de l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules du système respiratoire, la réplication virale se produit et le système immunitaire inné répond en activant les macrophages et les cellules dendritiques qui contribuent à l'inflammation. Ceci est mis en évidence par une infiltration lymphocytaire inflammatoire dans les poumons des patients à l'examen histologique (Costela-Ruiz et al., 2020). La pathogenèse de la maladie est associée à une «tempête de cytokines» avec des niveaux et une activité élevés d'interleukine 1b, d'interleukine 6 et du facteur de nécrose tumorale alpha (Cecchini et Cecchini, 2020; Suhail et al., 2020). Il a été démontré que la pathogenèse du SRAS-CoV-2 implique l'activation et la maturation de l'IL-1b qui active ensuite l'IL-6 et le TNF-a (Costela-Ruiz et al., 2020).

Le système immunitaire inné monte des réponses inflammatoires immédiates pour limiter l'infection et pour aider le système immunitaire adaptatif à développer des réponses d'anticorps et T cellulaires durables et protectrices de l'hôte contre le virus dans les 7 à 10 jours suivant l'infection. Cependant, lorsque l'inflammation n'est pas modulée ou résolue après avoir atteint son objectif, elle se transforme en hyperinflammation ou devient chronique et entraîne l'inhibition des réponses immunitaires adaptatives, des lésions tissulaires ou une défaillance organique. Une telle inflammation dérégulée entraîne une «tempête de cytokines» qui est évidente dans la septicémie ainsi que chez les patients atteints de maladies respiratoires graves causées par des coronavirus tels que le SRAS, le MERS et le COVID-19 (**Chousterman et al., 2017 ; Vaninov, 2020**).

L'activation des inflammasomes provoque la synthèse de lacaspase-1 et l'activation en aval de l'interleukine 1b et de l'interleukine 18 qui sont particulièrement impliquées dans les lésions pulmonaires (**Forcados et al., 2021**).

Une infection grave au COVID 19 déclenche une réponse déséquilibrée et incontrôlée des cytokines (appelée tempête de cytokines), des réactions inflammatoires endothéliales exubérantes et une thrombose vasculaire. Ces facteurs et d'autres encore inconnus, peuvent conduire au développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une cause majeure de décès des patients COVID 19 (**Chernyak et al., 2020**).

Il n'est pas surprenant que les différences dans le système immunitaire des enfants et des adultes jouent un rôle majeur dans la gravité de la pathogenèse du COVID-19. Au cours du vieillissement, le système immunitaire se modifie, provoquant l'induction de cellules non fonctionnelles et une inflammation inefficace notamment en réponse aux infections. Par conséquent, étant donné que la gravité de la maladie varie d'un enfant à l'autre et dépend de la gravité de l'entrée/de la réplication du virus et des réponses immunitaires de l'hôte, l'approche thérapeutique dans le COVID-19 dépend fortement du stade de la maladie. De plus, les futures études devraient se concentrer sur l'évaluation et l'efficacité des agents immunothérapeutiques qui affectent directement les réponses immunopathologiques de l'hôte (**Tahaghoghi-Hajghorbani et al., 2020**).

Traitement des articles

Notre recherche scientifique s'appuie sur synthèse de trois articles publiés dans des revues nationales et internationales pour répondre à certaines questions :

- Dans quelle mesure les plantes médicinales sont-elles utilisées ?
- Les plantes médicinales anti-inflammatoires et antivirales peuvent-elles prévenir ou traiter les symptômes bénins du COVID-19 ?
- Quelles sont les plantes les plus utilisées pour la prévention et le traitement du COVID-19 ?

Les trois articles sont :

- **Villena-Tejada et al., 2021**
- **Phumthum et al., 2021**
- **Helali et al., 2020**

Article 1 :

1. Titre :

Use of medicinal plants for COVID-19 prevention and respiratory symptom treatment during the pandemic in Cusco, Peru: A cross-sectional survey (**Villena-Tejada et al.,2021**).

2. Objectif

L'objectif de cette étude est de :

Evaluer les facteurs associés à l'utilisation de plantes médicinales à titre préventif ou de traitement des symptômes respiratoires liés au COVID-19 pendant la pandémie à Cusco, au Pérou.

3. La méthode réalisée dans ce travail

1^{ère} étape : Enquête transversale en ligne auprès du grand public (20 à 70 ans) du 31 août au 20 septembre 2020.

2^{ème} : Collecte de données à l'aide d'un questionnaire structuré via Google Forms, consistant en un questionnaire élaboré et validé **3^{ème} étape :** Analyses statistiques descriptives et des analyses bivariées suivies d'analyses de régression logistique multivariée, réalisées pour évaluer

les facteurs associés à l'utilisation de plantes médicinales pour la prévention de la COVID-19 et le traitement des symptômes respiratoires pendant la pandémie.

4^{ème} étape : Les rapports de prévalence (PR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % et une valeur P de 0,05 ont été utilisés pour déterminer la signification statistique.

4. Résultats

- Dans cette étude le total des participant est 1 747 personnes.
- Les répondants avec COVID-19 ($p < 0,001$), ont un âge plus avancé ($p = 0,046$)
- Les répondants ayant un membre de la famille ou un ami qui avait COVID-19 ($p < 0,001$) ont utilisé plus de plantes pour prévnr. Cependant, les répondants ayant une formation technique ou supérieure utilisent moins les plantes pour le traitement ($p < 0,001$).
- La majorité des participants à l'étude étaient des femmes [59,1 % (1033)], l'âge médian était de 31 ans (intervalle interquartile : 24–41 ans), 29,7 %
- 80,2% ont déclaré utiliser des plantes médicinales à titre préventif (**Tableau 3**).
- 71% ont déclaré les utiliser pour traiter les symptômes respiratoires.
- 12,2% (214) avaient le COVID-19, 65,9% (1 151) avaient un membre de la famille ou un ami atteint du COVID-19,
- Au moins 24% des répondants ont utilisé des plantes médicinales lorsqu'ils ont eu un ou plusieurs symptômes respiratoires, tandis qu'au moins 11% ont utilisé des herbes pour soulager l'inconfort, pour le traitement ou la prévention.
- La plupart des répondants ont utilisé de l'eucalyptus, du gingembre, du piment enrichi, de l'ail et de la camomille
- Il y a une association positive avec l'utilisation de l'eucalyptus (*Eucalyptus globulus* Labill.) pour le traitement (PR : 1,26, IC à 95 % : 1,16-1,37, $p < 0,001$) et la prévention (PR : 1,24, IC à 95 % : 1,15–1,35, $p < 0,001$). et l'utilisation de matico (*Piper aduncum* L.) pour le traitement (PR : 1,20, IC 95 % : 1,07–1,34, $p = 0,011$) et la prévention (PR : 1,12, IC 95 % : 1,06–1,19, $p < 0,001$) .
- il y a une association positive entre l'utilisation du gingembre (*Zingiber officinale*) pour le traitement (PR : 1,13, IC 95 % : 1,03–1,25, $p = 0,011$) et la prévention (PR : 1,08, IC 95 % : 1,01–1,16, $p = 0,021$), et l'utilisation de l'ail (*Allium sativum* L.) à titre préventif uniquement (PR : 1,06, IC à 95 % : 1,01–1,11, $p = 0,023$) et l'utilisation de la camomille (*Matricaria recutita* L.) à titre thérapeutique uniquement (PR : 1,12, IC à 95 % : 1,03–1,23, $p = 0,011$).

- Il y a une association négative entre l'utilisation de wira wira (*Ganaphalium viravira* Molina) pour le traitement (PR : 0,9, IC 95 % : 0,82 0,98, p = 0,016) et la prévention.

Tableau 3 : Pourcentage d'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des symptômes respiratoires pendant la pandémie de COVID-19 à Cusco, au Pérou.

Medicinal plant		N	Deux symptômes ou plus	Toux	Maux de gorge	Malaise	Fièvre	Maux de tête	Autres symptômes	p-value
Nom commun	Nom scientifique									
Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	989	48%	20%	6%	17%	1%	1%	7%	<0.001
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	927	46%	17%	20%	11%	1%	0%	5%	0.001
Ail	<i>Allium sativum</i> L.	838	46%	21%	16%	11%	0%	0%	6%	<0.001
	<i>Piper aduncum</i> L.	661	50%	13%	10%	17%	1%	1%	8%	0.001
Chamomille	<i>Matricaria recutita</i> L.	642	38%	3%	8%	32%	2%	6%	11%	<0.001
Coca	<i>Erythroxylum coca</i> Lam.	474	42%	7%	14%	23%	1%	4%	9%	0.040
Muña	<i>Mintostachys acris</i> Schmidt-Leb.	451	32%	10%	6%	32%	1%	3%	16%	<0.001
Origan	<i>Origanum vulgare</i> L.	346	26%	11%	7%	37%	1%	1%	16%	<0.001
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	298	24%	8%	5%	41%	3%	4%	15%	<0.001
Panty	<i>Cosmos peucedanifolius</i> Wedd.	211	41%	30%	6%	15%	1%	0%	7%	0.076
Mélicse	<i>Melissa officinalis</i> L.	166	27%	7%	6%	31%	1%	4%	24%	0.013
Thyme	<i>Thymus vulgaris</i> L.	164	35%	9%	5%	36%	2%	0%	12%	<0.001
Sage	<i>Salvia officinalis</i> L.	146	42%	15%	4%	21%	3%	1%	13%	<0.001
Keto-keto	<i>Gnaphalium coarctatum</i> Willd.	126	40%	25%	6%	13%	4%	2%	10%	0.010
	<i>Geranium sibiricum</i> L.	106	26%	12%	10%	29%	5%	1%	17%	0.004
Asmachilca	<i>Aristeguetia gayana</i> (Wedd.)	102	51%	10%	4%	17%	1%	1%	16%	0.014
Wira wira	<i>Ganaphalium viravira</i> Molina	83	40%	15%	6%	19%	2%	1%	17%	0.014

Conclusion : Dans ce travail, les résultats ont montré qu'il y a une association entre l'utilisation de 17 plantes médicinales et le traitement ou la prévention des symptômes respiratoires liés au COVID-19. Les plantes les plus utilisées étaient l'eucalyptus, le gingembre, le piment, la camomille et l'ail.

Article 2

1. Titre :

Medicinal Plants Used for Treating Mild Covid-19 Symptoms Among Thai Karen and Hmong (Phumthum et al.,2021).

2. L'objectif :

L'objectif de cette étude est de :

Documenter les plantes médicinales utilisées par les Hmong et les Karenen (Thaïlande) pour traiter les symptômes bénins du COVID-19.

3. La méthode réalisée dans ce travail

Documenté 1 230 utilisations de 491 plantes dans le traitement des symptômes légers de la COVID-19 répertoriés par l'OMS.

Recueillies les connaissances traditionnelles sur les plantes ethno médicinales utilisées par les Hmong et les Karen en Thaïlande pour traiter les symptômes bénins répertoriés par l'OMS comme associés au COVID-19 lors d'entretiens sur le terrain et extraites de la littérature.

Dérivées les données ethnomédicinales de 31 villages Karen et 19 villages Hmong de données déjà publiées et recueillies de nouvelles données de six villages Hmong dans des études de terrain par les auteurs.

1.1. Résultats

- 491 espèces végétales utilisées en médecine par les deux groupes ethniques pour traiter la fièvre, la toux, la diarrhée, les douleurs et douleurs musculaires, les éruptions cutanées, les maux de tête, les maux de gorge et la conjonctivite.
- La fièvre c'est le symptôme le plus couramment traité, suivie respectivement de la toux, de la diarrhée, des douleurs musculaires, des éruptions cutanées, des maux de tête et des maux de gorge.
- 60 espèces sont les plus couramment utilisées pour le traitement des symptômes légers du COVID-19.

- Les soixante espèces avaient des valeurs d'usage élevées (UV) . Ces 60 espèces représentaient près de la moitié du nombre total de rapports d'utilisation.
- *Psidium guajava* L. avait le plus grand nombre de rapports d'utilisation (35), suivi de *Phyllanthus emblica* L. (25), *Houttuynia cordata* Thunb. (24), *Plantago major* L. (22) et *Strobilanthes cusia* (Nees) Kuntze (21).
- Onze espèces (*Zingiber officinale* Roscoe, *Blumea balsamifera* (L.) DC., *Elephantopus scaber* L., *Biancaea sappan* (L.) Tod., *Duhaldea cappa* (Buch.-Ham. ex D.Don), *Schima wallichii* (DC.) Korth., *Scoparia dulcis* L., *Teucrium viscidum* Blume, *Acorus calamus* L., *Artemisia vulgaris* L. et *Leea indica* (Burm.f.) Merr.) ont reçu 10 à 20 rapports d'utilisation.
- Dix de ces espèces les plus couramment mentionnées ont été utilisées pour le traitement de la fièvre, neuf pour le traitement de la toux, quatre pour le traitement de la diarrhée, deux pour le traitement des éruptions cutanées et une seule espèce a été utilisée pour traiter les douleurs musculaires et les maux de tête.
- Environ 94 % des rapports d'utilisation de *Strobilanthes cusia* chez les Hmong et 100 % chez les Karen ont mentionné son utilisation pour le traitement de la fièvre. Les pourcentages élevés d'utilisations des deux groupes ethniques présentaient de nombreuses espèces pour les mêmes traitements, à savoir *Zingiber officinale* (toux), *Blumea balsamifera* (toux), *Elephantopus scaber* (toux), *Acorus calamus* (fièvre), *Zingiber ottensii* (diarrhée) et *Melicope glomerata* (fièvre).

Conclusion :

Les plantes ont été principalement utilisées pour traiter un sous-ensemble de symptômes légers du COVID-19, notamment la fièvre, la toux, la diarrhée, les douleurs musculaires, les éruptions cutanées, les maux de tête, les maux de gorge et la conjonctivite. Soixante des espèces étaient d'usage courant.

Strobilanthes cusia, *Acorus calamus*, *Melicope glomerata*, *Andrographis paniculata*, *Teucrium viscidum*, *Bidens biternata*, *Paederia pilifera*, *Mimosa pigra*, *Monosis parishii*, *Artemisia vulgaris*, ont été utilisés pour traiter la fièvre ; *Zingiber officinale*, *Blumea balsamifera*, *Elephantopus scaber*, *Andrographis paniculata*, *Teucrium viscidum*, *Pseudelephantopus spicatus*, *Hedyotis acutangula*, *Cyclea barbata*, *Alpinia malaccensis* ont été utilisés pour traiter la toux ; *Psidium guajava*, *Zingiber ottensii*, *Cassia fistula* et *Aster indicus* ont été utilisés pour traiter la diarrhée ; *Verbena officinalis* et *Dichrocephala integrifolia*

ont été utilisées pour traiter les éruptions cutanées; *Artemisia vulgaris* était utilisée pour traiter les maux de tête et *Pothos scandens* était utilisée pour traiter les douleurs musculaires.

Article 3

1. Titre :

Prévenir l'infection par le COVID-19 : Quelle place pour les plantes médicinales selon la population algérienne ? (Helali et al., 2020).

1. L'objectif

L'objectif de ce travail est de :

Recenser et évaluer la fréquence d'utilisation des plantes médicinales par la population algérienne au cours de cette nouvelle pandémie.

2. La méthode réalisée dans ce travail

1^{er} étape : Relaisser une enquête ethnobotanique e par questionnaire comportant deux parties : la première concerne l'informateur et la deuxième concerne les plantes utilisées.

2^{ème} étape : Les participants devaient remplir un auto-questionnaire strictement anonyme.

3^{ème} étape : traitent les données par la suite par le logiciel Excel® et leur analyse a fait appel aux méthodes simples des statistiques descriptives.

4^{ème} étape : Calcul d'indice spécifique aux enquêtes ethnobotaniques qui est la fréquence relative de citation de chaque plante.

3. Résultats

Au total 206 personnes ont accepté de répondre de ce questionnaire et 57espèces ont été citées. Ces espèces appartiennent à 25 familles botaniques, les plus représentées sont : les Lamiacées (11 occurrences), les Apiacées (6 occurrences) et les Rosacées (4 occurrences). Les tableaux ci-dessus regroupent les plantes médicinales citées par les participants selon la famille botanique (APG III), les noms vernaculaires (arabe et français), le nom scientifique, la partie utilisée, la fréquence de citation et la fréquence relative de citation (**Tableau 4, 5**).

- 80% des enquêtés étaient de sexe féminin, en majorité (75%) originaires de l'Ouest algérien et habitants en zones urbaines.
- La tranche d'âge la plus représentée est celle entre 20 et 30 ans avec un pourcentage de 60% et 92% sont des universitaires.

- 22% des participants présentaient une maladie chronique telle que le diabète ou l'HTA et/ou des conditions particulières telles que la grossesse ou l'allaitement.
- 62% des participants déclarent avoir eu recours aux plantes médicinales dès le début de l'épidémie que ce soit pour assainir l'air ou pour soulager certains symptômes liés à l'infection respiratoire causée par le Coronavirus.
- Les parties de plantes les plus utilisées sont les parties aériennes (feuilles, fleurs, fruits, graines...). Les recettes étaient essentiellement préparées par infusion (68%), décoction (28%) et macération (4%).

Tableau 4 : Plantes utilisées en cas de dyspnée.

Famille (APG III)	Noms vernaculaires		Nom scientifique	Partie utilisée	FC	RFC
	Arabe	Français				
Amaryllidaceae	البصل	Oignon	<i>Allium cepa L.</i>	Bulbes	01	0.01
Anacardiaceae	الضرو	Lentisque	<i>Pistacialentiscus L.</i>	Feuilles	01	0.01
Apiaceae	الخلة	Khella	<i>Ammi visnagalam</i>	Fruits	01	0.01
Asteraceae	البابونج	Camomille	<i>Matricariachamomilla L</i>	Inflorescence	01	0.01
	القسط الهندي	Costus indien	<i>Saussurealappa C.B Clarck</i>	Ecorces	01	0.01
Burseraceae	لبان الذكر	Encens	<i>Boswellia sacra Flueck</i>	Résine	01	0.01
Cupressaceae	العرعار	Genévrier	<i>Juniperuscommunis L.</i>	Feuilles	02	0.03
Fabaceae	الحلبة	Fenugrec	<i>Trigonellafeonum-graecum L</i>	Graines	01	0.01
Lamiaceae	عرق السوس	Réglisse	<i>GlycyrrhizaglabraL.</i>	Racines et rhizomes	01	0.01
	الزعتر	Origan	<i>OriganumvulgareL.</i>	Feuilles et sommités fleuries	20	0.30
	النعناع	Menthe verte	<i>Menthaspicata L.</i>	Feuilles	04	0.06
	الخزامة	Lavande officinale	<i>LavandulaangustifoliaMill</i>	Sommités fleuries	01	0.01
	اكليل الجبل	Romarin	<i>Rosmarinusofficinalis L.</i>	Feuilles	02	0.03
	فليو	Menthe Pouliot	<i>Menthapulegium L.</i>	Feuilles	01	0.01
Lauraceae	القرفة	Cannelle de Ceylan	<i>CinnamomunverumJ.Presl</i>	Ecorces	02	0.03

Traitement des articles

	الكافور	Camphre	<i>Cinnamomum camphora</i>	Bois	02	0.03
Myrtaceae	الكاليتوس	Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill	Feuilles	19	0.28
	القرنفل	Clou de girofle	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr & L.M Perry	Boutons floraux	09	0.13
Nitrariaceae	الحرمل	Harmel	<i>Peganum harmala</i> L.	Graines	01	0.01
Papaveraceae	بن نعمان	Coquelicot	<i>Papaver rhoeas</i> L.	Pétales	01	0.01
Renonculaceae	الحبة السوداء	Nigelle	<i>Nigella damascena</i> L.	Graines	04	0.06
Rosaceae	الزعرور الاحمر	Aubépine	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	Sommités fleuries	01	0.01
Teaceae	الشاي	Thé	<i>Teasp</i>	Feuilles	01	0.01
Verbenaceae	اللوزية	Verveine	<i>Aloysia citriodora</i> Palau	Feuilles	01	0.01
Zingiberaceae	الزنجبيل	Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Rhizomes	07	0.10

Tableau 5 : Les plantes médicinales citées par les participants dans l'enquête réalisée par Helali et al., (2020) selon la famille botanique (APG III).

Famille (APG III)	Noms vernaculaires		Nom scientifique	Partie utilisée	FC	RFC
	Arabe	Français				
Amaryllidaceae	البصل	Oignon	<i>Allium cepa</i> L.	Bulbes	03	0.03
Apiaceae	حبة حلاوة	Anis vert	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Fruits	01	0.01
	النوخة	ammi-Faux fluet	<i>Ptychotis verticillata</i> Duby.	Partie aérienne	06	0.06
Asteraceae	البابونج	Camomille	<i>Matricaria chamomilla</i> L	Inflorescence	07	0.07
Cupressaceae	العراعر	Genévrier	<i>Juniperus communis</i> L.	Feuilles	01	0.01
Lamiaceae	الزعر	Origan	<i>Origanum vulgare</i> L.	Feuilles et sommités fleuries	08	0.08
	النعناع	Menthe verte	<i>Mentha spicata</i> L.	Feuilles	19	0.20
	الخزامة	Lavande officinale	<i>Lavandula ongustifolia</i> Mill.	Sommités fleuries	03	0.03
	اكليل الجبل	Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Feuilles et sommités fleuries	05	0.05
	نعناع فطور	Menth poivrée	<i>Mentha piperita</i> L.	Feuilles et sommités fleuries	01	0.01
	الحبق	Basilic	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Feuilles	01	0.01
	بلسم الليمون	Mélisse	<i>Melissa officinalis</i> L	Feuilles	01	0.01
Lauraceae	القرفة	Cannelle de Ceylan	<i>Cinnamomun verum</i> J.Presl	Ecorces	02	0.02
Myrtaceae	الكالبتوس	Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i> labill	Feuilles	01	0.01
	القرنفل	Clou de girofle	<i>Syzigium aromaticum</i> (L.) Merr& L.M Perry	Boutons floraux	08	0.08

Renonculaceae	الحبة السوداء	Nigelle	<i>Nigella damacesna</i> L.	Graines	02	0.02
Rosaceae	اللوز	Amandes	<i>Prunus dulcis</i> Mill	Graines	03	0.03
	التوتالبلري	Ronce-murier	<i>Rubus fruticosus</i> L.	Bourgeons	01	0.01
Rutaceae	الليمون	Citron	<i>Citrus limon</i>	Fruits	12	0.12
	الفجلة	Rue de Chalep	<i>Ruta chalapensis</i> L.	Feuilles	01	0.01
Solanaceae	البطاطا	Pomme de terre	<i>Solanum tuberosum</i> L.	Tubercules	04	0.04
Teaceae	الشاي	Thé	<i>Teasp</i> <i>Camellia sinensis</i>	Feuilles	02	0.02
Valerianaceae	نار دينطبي	Valériane	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Rhizomes	01	0.01
Verbenaceae	اللوية	Verveine	<i>Aloysiacitriodora Palau</i>	Feuilles	09	0.09
Zingiberaceae	الزنجبيل	Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Rhizomes	07	0.07

Conclusion : L'usage des plantes médicinales est largement répandu en Algérie, ces plantes doivent faire l'objet d'études phytochimiques et pharmacologiques approfondies afin d'évaluer leur efficacité contre le Coronavirus.

Discussion générale

Selon l'étude de vitina –tejada et al, L'enquête réalisée sur 1747 personnes dont la majorité sont des femmes de moyen age, révèle que la population étudiée utilise un grand nombre de ces plantes.

La deuxième étude de phuntum et al, 2021 répond a l'objectif de documenter les plantes médicinales pour le traitement des symptômes benins de COVID-19, les résultats montre plus de mille utilisation d'environ 491 espèces dont 60 sont destinée a traiter les symptômes leger de COVID-19.

Le travail de Helali et al 2020 ont évalué la fréquence d'utilisation des plantes traditionnelle dans la population algerienne, sur les différent segments de la société pour lutter contre cette maladie et comme résultat l'usage de ces plantes est largement répondu en Algérie.

Comme résultat général, toutes les études citées ci-dessus ont exprimé l'intérêt de divers segments de la société à utiliser les plantes médicinales dans des proportions variables, bien sûr, dans la prévention et le traitement des symptômes du COVID-19.

Les types de plantes médicinales connues et largement utilisées, qui ont été trouvées communes dans toutes les études précédentes, sont : *Eucalyptus globulus Labill* (Eucalyptus), *Zingiber officinale Roscoe* (Gingembre), *Matricaria recutita L.* (Camomille), *Allium sativum L.* (Ail), *Ammi visnagalam* (Khella), *Juniperuscommunis L* (Genévrier), *Rosmarinus officinalis L.* (Romarin) ect ...

Villena-Tejada et al, Phumthum et al et Helali et al tous ont exprimé leur approbation de l'efficacité des plantes médicinales dans la lutte contre cette pandémie, et ont recommandé que doit faire l'objet d'études photochimiques et pharmacologiques approfondies de ces plantes afin d'étayer les résultats fondés sur des données probantes de ces études et d'évaluer son efficacité dans la prévention et le traitement contre le Coronavirus.

Conclusion

Notre contribution à travers ce travail, vise à rechercher des relations probables entre la prévention et le traitement de la maladie Covid-19, et l'utilisation des plantes médicinales qui ont des propriétés anti-inflammatoire, antivirale, antioxydant.

Notre synthèse bibliographique montre qu'il existe une corrélation directe étroitement liés entre le stress oxydatif, l'infection par le virus Corona et la gravité de l'inflammation de nombreuses organes du corps, particulièrement les poumons et les lésions cellulaires et tissulaires.

Avec la propagation rapide de l'infection à Coronavirus en Algérie comme dans le monde entier, la prévention reste l'une des meilleures mesures à prendre. Le recours aux remèdes naturels peut également constituer une solution alternative pour renforcer l'immunité, lutter et prévenir cette maladie (**Helali et al., 2020**). Les scientifiques mentionnent dans des études récentes que les produits naturels pourraient être une ressource vitale pour le traitement du COVID-19 (**Dutta et al., 2022**).

Les études dont nous avons discuté ont montré que les femmes, les personnes âgées et les personnes qui sont déjà infecté par ce virus utilisent de façon importante les herbes médicinales pour des buts préventifs et curatifs des symptômes légers de Covid-19. Au contraire, les personnes avaient l'enseignement supérieur sont moins recours aux plantes médicinales.

Les plantes ont été principalement utilisées pour traiter un sous-ensemble de symptômes légers du COVID-19, notamment la fièvre, la toux, la diarrhée, les douleurs musculaires, les éruptions cutanées, les maux de tête, les maux de gorge et la conjonctivite.

Parmi les plantes les plus couramment utilisées pour la prévention et le traitement contre les symptômes du Covid-19, on cite : *Eucalyptus globulus* Labill (Eucalyptus), *Zingiber officinale* Roscoe (Gingembre), *Matricaria recutita* L. (Camomille), *Allium sativum* L. (Ail), *Ammi visnagalam* (Khella), *Juniperus communis* L (Genévrier), *Rosmarinus officinalis* L. (Romarin) ect ...

Les parties de plantes les plus utilisées sont les parties aériennes (feuilles, fleurs, fruits, graines...). Les méthodes de la préparation étaient essentiellement par infusion (68%), décoction (28%) et macération (4%).

Beaucoup de ces espèces couramment utilisées avaient des preuves scientifiques supplémentaires qui étaient leurs utilisations ethno-médicinales, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour disposer des preuves scientifiques de leur efficacité et

pour isoler des composés ayant une utilisation pharmacologique potentielle. D'autres études sont recommandées pour déterminer les doses appropriées, les formes de préparation et la combinaison potentielle de ces plantes médicinales.

Références bibliographiques

A

AHMEDOU, A. (2021). Conception de nouveaux inhibiteurs de 3CLPRO-SARS-Cov-2 par approche in silico.

Akhmerov, A., & Marbán, E. (2020). COVID-19 and the heart. *Circulation research*, 126(10), 1443-1455.

Al-Gubory K.H. (2014). Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reprod Biomed Online*. 29(1): 17-31.

Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., Marquez-Jurado, S., Morales, L., Becares, M., & Enjuanes, L. (2014). Reprint of: Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus research*, 194, 67-75.

Ashor A.W., Siervo M. & Mathers J.C. (2016). Vitamin C, antioxidant status, and cardiovascular aging. In *molecular basis of nutrition and aging* (pp. 609-619). Academic Press.

B

Bakadia, B. M., Boni, B. O. O., Ahmed, A. A. Q., & Yang, G. (2021). The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life sciences*, 264, 118653.

Baloch, S., Baloch, M. A., Zheng, T., & Pei, X. (2020). The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 250(4), 271-278.

Banerjee, M., Gupta, S., Sharma, P., Shekhawat, J., & Gauba, K. (2020). Obesity and COVID-19: a fatal alliance. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(4), 410-417.

Baudin, B. (2020). Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(522), 22-30.

Beaudeau, J. L., Delattre, J., Therond, P., Bonnefont-Rousselot, D., Legrand, A., & Peynet, J. (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 21(3), 144-150.

Beltrán-García, J., Osca-Verdegál, R., Pallardó, F. V., Ferreres, J., Rodríguez, M., Mulet, S., ... & 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.

Blanca, A. J., Ruiz-Armenta, M. V., Zambrano, S., Salsoso, R., Miguel-Carrasco, J. L., Fortuño, A., ... & Vázquez, C. M. (2016). Leptin induces oxidative stress through activation of nadph oxidase in renal tubular cells: antioxidant effect of L-Carnitine. *Journal of cellular biochemistry*, 117(10), 2281-2288.

Bonnin, A. (2018). *Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E* (Doctoral dissertation, Université de Lille).

Boudjellal, F. (2019) .Seseli praecox L.des sources principales actives contribution théorique. Mémoire de master. Univ.M'sila, p.43-44

Bourgou, S., Beji, R. S., Medini, F., & Ksouri, R. (2016). Effet du solvant et de la méthode d'extraction sur la teneur en composés phénoliques et les potentialités antioxydantes d'*Euphorbia helioscopia*. *Journal of New Sciences*, 28.

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

Baqi, H. R., Farag, H. A. M., El Bilbeisi, A. H. 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.

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

C

Camini, F. C., da Silva Caetano, C. C., Almeida, L. T., & de Brito Magalhães, C. L. (2017). Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of Virology*, 162(4), 907-917.

Cecchini, R., & Cecchini, A. L. (2020). SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical hypotheses*, 143, 110102.

Chabane, S., Boudjelal, A., Napoli, E., Benkhaled, A., & Ruberto, G. (2021). Phytochemical composition, antioxidant and wound healing activities of *Teucrium polium* subsp. *capitatum* (L.) Briq. essential oil. *Journal of Essential Oil Research*, 33(2), 143-151.

Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y., & Zhao, Z. J. (2020). Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and biophysical research communications*, 525(1), 135-140.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 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), 1543-1553.

Cherry, J. D., & Krogstad, P. (2004). SARS: the first pandemic of the 21st century. *Pediatric research*, 56(1), 1-5.

Chiappetta, S., Sharma, A. M., Bottino, V., & Stier, C. (2020). COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International journal of obesity*, 44(8), 1790-1792.

Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, No. 5, pp. 517-528). Springer Berlin Heidelberg.

Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & growth factor reviews*, 54, 62-75.

D

Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384-387.

Derouiche, S. (2020). Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease-a systematic review. *J Infect Dis Epidemiol*, 6(3), 121-127.

De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523-534.

Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., ... & Rodriguez-Morales, A.J. (2020). Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20.

Diallo, I. (2019). *Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de Lentinula edodes (Shiitake) sous différentes conditions de culture* (Doctoral dissertation, Université Montpellier).

Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

Díaz, A., Loewen, P. C., Fita, I., & Carpena, X. (2012). Thirty years of heme catalases structural biology. *Archives of biochemistry and biophysics*, 525(2), 102-110.

Du, Z., Wang, L., Cauchemez, S., Xu, X., Wang, X., Cowling, B. J., & Meyers, L. A. (2020). Risk for transportation of coronavirus disease from Wuhan to other cities in China. *Emerging infectious diseases*, 26(5), 1049.

Ďuračková, Z. (2010). Some current insights into oxidative stress. *Physiological research*, 59(4).

Dwassy, A. (2014). *Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques* (Doctoral dissertation).

E

Ebrahimi, M., Norouzi, P., Aazami, H., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2021). Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, 189, 802-818.

El-Demerdash, F. M., Tousson, E. M., Kurzepa, J., & Habib, S. L. (2018). Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

F

Fratia Pasini, A. M., Stranieri, C., Cominacini, L., & Mozzini, C. (2021). Potential role of antioxidant and anti-inflammatory therapies to prevent severe SARS-Cov-2 complications. *Antioxidants*, 10(2), 272.

Favier, A. (2003). The oxidative stress: concept and experimental interest to understand diseases mechanisms and therapeutic approaches. *Actualité Chimique*, (11-12), 108-115.

Fernandes, I. 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.

Finucane, F. M., & Davenport, C. (2020). Coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of Covid-19 infection?. *Frontiers in public health*, 8, 184.

Forcados, G. E., Muhammad, A., Oladipo, O. O., Makama, S., & Meseko, C. A. (2021). Metabolic implications of oxidative stress and inflammatory process in SARS-CoV-2 pathogenesis: therapeutic potential of natural antioxidants. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 457.

Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, 10(2), 514-528.

Fusco, D., Colloca, G., Monaco, M. R. L., & Cesari, M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical interventions in aging*, 2(3), 377.

G

Gallagher, T. M. (1996). Murine coronavirus membrane fusion is blocked by modification of thiols buried within the spike protein. *Journal of virology*, 70(7), 4683-4690.

Gibson, P. G., Qin, L., & Pua, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*, 213(2), 54-56.

Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., ... & Sette, A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military medical research*, 7(1), 1-10.

H

Hahn, M., Baierle, M., Charão, M. F., Bubols, G. B., Gravina, F. S., Zielinsky, P., ... & Cristina Garcia, S. (2017). Polyphenol-rich food general and on pregnancy effects: a review. *Drug and chemical toxicology*, 40(3), 368-374.

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-38.

Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100-1115.

He, S., Sun, C., & Pan, Y. (2008). Red wine polyphenols for cancer prevention. *International journal of molecular sciences*, 9(5), 842-853.

Helali, A., Mokhtari, C., Ghoul, M., & Belhadeb, M. S. (2020). Prévenir l'infection par le COVID19: quelle place pour les plantes médicinales selon la population Algérienne. *Algerian journal of pharmacy*, 3(1), 2602-795X.

Hill, J. H., Solt, C., & Foster, M. T. (2018). Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 33(2).

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., & Pöhlmann, S. (2020). A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Molecular cell*, 78(4), 779-784.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.

I

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293.

J

Jamshidi-Kia, F., Saeidi, K., Lorigooini, Z., & Maggi, F. (2020). Phenolic profile, chemical relationship and antioxidant activity of Iranian *Verbascum* species. *Acta Biologica Cracoviensia s. Botanica*, 2(62).

K

Kada, S. (2018). *Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques* (Doctoral dissertation).

Kanyinda, J. N. M. (2020). Coronavirus (COVID-19): a protocol for prevention and treatment (Covalyse®). *European Journal of Medical and Health Sciences*, 2(3).

Kashongwe, I. M., Lepira, F., Nani, H., Situakibanza, T., Rissassy, J. R., Sumaili, E., & Kayembe, J. M. N. (2020). Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). *Annales Africaines de Médecine*, 13(3), 3685-3693.

Komaravelli, N., & Casola, A. (2014). Respiratory viral infections and subversion of cellular antioxidant defenses. *Journal of pharmacogenomics & pharmacoproteomics*, 5(4).

Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., & Ivanov, A. V. (2018). Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*, 10(8), 392.

L

Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., ... & Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 515-516..

Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., ... & Lessler, J. (2020). El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a partir de casos confirmados notificados públicamente: estimación y aplicación. *Ann Intern Med.*[Revista en internet].

Lazzaroni, M. G., Piantoni, S., Masneri, S., Garrafa, E., Martini, G., Tincani, A., ... & Franceschini, F. (2021). Coagulation dysfunction in COVID-19: the interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood reviews*, 46, 100745.

LeDuc, J. W., & Barry, M. A. (2004). SARS, the first pandemic of the 21st century. *Emerging Infectious Diseases*, 10(11), e26.

Li, P., Fu, J. B., Li, K. F., Liu, J. N., Wang, H. L., Liu, L. J., ... & Yan, J. B. (2020). Transmission of COVID-19 in the terminal stages of the incubation period: A familial cluster. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 452-453.

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757

Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R., Suri, S., Mitra, P., Misra, S., & Sharma, P. (2020). Inflammation, immunity and immunogenetics in COVID-19: a narrative review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(3), 260-273.

Liu, G., Zhao, Y., Jin, S., Hu, Y., Wang, T., Tian, R., ... & Jiang, Q. (2018). Circulating vitamin E levels and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *Neurobiology of Aging*, 72, 189-e1.

Lounis, M. (2021). Epidemiology of coronavirus disease 2020 (COVID-19) in Algeria. *New Microbes and New Infections*, 39, 100822.

Lu, R., Wu, X., Wan, Z., Li, Y., Zuo, L., Qin, J., ... & Zhang, C. (2020). Development of a novel reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of SARS-CoV-2. *Virologica Sinica*, 35(3), 344-347.

M

Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193-292.

Macera, M., De Angelis, G., Sagnelli, C., Coppola, N., & COVID, V. (2020). Clinical presentation of COVID-19: case series and review of the literature. *International journal of environmental research and public health*, 17(14), 5062.

Mahmoudi, R., & Nosratpour, S. (2013). Teucrium polium L. essential oil: phytochemical component and antioxidant properties. *International food research Journal*, 20(4), 1697.

Manjili, R. H., Zarei, M., Habibi, M., & Manjili, M. H. (2020). COVID-19 as an acute inflammatory disease. *The Journal of Immunology*, 205(1), 12-19.

Marie-Pierrette, N. P. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?. *The Pan African Medical Journal*, 35(Suppl 2).

Matschke, V., Theiss, C., & Matschke, J. (2019). Oxidative stress: The lowest common denominator of multiple diseases. *Neural regeneration research*, 14(2), 238.

Mehri, F., Rahbar, A., Ghane, E., Souri, B., & Esfahani, M. (2021). The comparison of oxidative markers between Covid-19 patients and healthy subjects: Oxidative stress and Covid-19. *Archives of medical research*.

Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A. G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., ... & Zitvogel, L. (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*, 9(1), 1807836.

Menvielle-Bourg, F. J. (2005). Superoxide dismutase (SOD), a powerful antioxidant, is now available orally. *Phytothérapie*, 3(3), 118-121.

Merad, M., & Martin, J. C. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews immunology*, 20(6), 355-362.

Migdal, C., & Serres, M. (2011). Reactive oxygen species and oxidative stress. *Medecine Sciences: M/S*, 27(4), 405-412.

Mohiuddin, M., & Kasahara, K. (2021). The emerging role of oxidative stress in complications of COVID-19 and potential therapeutic approach to diminish oxidative stress. *Respiratory Medicine*, 187, 106605.

Møller, P., Wallin, H., & Knudsen, L. E. (1996). Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico-biological interactions*, 102(1), 17-36.

Muhammad, Y., Kani, Y. A., Iliya, S., Muhammad, J. B., Binji, A., El-Fulaty Ahmad, A., ... & Ahmed, A. U. (2021). Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE open medicine*, 9, 2050312121991246

N

Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., ... & Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24(1), 1-10.

Nicolussi, A., D'inzeo, S., Capalbo, C., Giannini, G., & Coppa, A. (2017). The role of peroxiredoxins in cancer. *Molecular and clinical oncology*, 6(2), 139-153.

Nikolich-Zugich, J. (2018). The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nature immunology*, 19(1), 10-19.

O

Ock, C. Y., Kim, E. H., Choi, D. J., Lee, H. J., Hahm, K. B., & Chung, M. H. (2012). 8-Hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(4), 302.

P

Parvin, F., Islam, S., Urmy, Z., & Ahmed, S. (2020). The symptoms, contagious process, prevention and post treatment of COVID-19. *European Journal of Physiotherapy and Rehabilitation Studies*, 1(1).

Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., ... & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*, 288(2), 192-206.

Patel, A. B., & Verma, A. (2020). COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence?. *Jama*, 323(18), 1769-1770.

Peña-Bautista, C., Vento, M., Baquero, M., & Chafer-Pericas, C. (2019). Lipid peroxidation in neurodegeneration. *Clinica Chimica Acta*, 497, 178-188.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.

Phumthum, M., Nguanchoo, V., & Balslev, H. (2021). Medicinal plants used for treating mild Covid-19 symptoms among Thai Karen and Hmong. *Frontiers in pharmacology*, 1844.

Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., & Defraigne, J. O. (1999). Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 4(4), 6-11.

Pincemail, J., Cavalier, E., Charlier, C., Cheramy-Bien, J. P., Brevers, E., Courtois, A., ... & Rousseau, A. F. (2021). Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants*, 10(2), 257.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... & Bitto, A. (2017). Oxidative stress : harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.

Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.

Primorac, D., Vrdoljak, K., Brlek, P., Pavelić, E., Molnar, V., Matišić, V., ... & Parčina, M. (2022). Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 13.

Puppo, A., & Halliwell, B. (1988). Formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Is haemoglobin a biological Fenton reagent?. *Biochemical Journal*, 249(1), 185-190.

R

Rathod, K. S., Kapil, V., Velmurugan, S., Khambata, R. S., Siddique, U., Khan, S., ... & Ahluwalia, A. (2017). Accelerated resolution of inflammation underlies sex differences in inflammatory responses in humans. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 169-182.

Roizman, B. (1996). The function of herpes simplex virus genes: a primer for genetic engineering of novel vectors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(21), 11307-11312.

Roy, S., & Ramadoss, A. (2021). Updated insight into COVID-19 disease and health management to combat the pandemic. In *Environmental and Health Management of Novel Coronavirus Disease (COVID-19)* (pp. 3-39). Academic Press

S

Sansonetti, P. J. (2020). COVID-19, chronicle of an expected pandemic. *EMBO Molecular Medicine*, 12(5), e12463.

Santangelo, F., Witko-Sarsat, V., Drüeke, T., & Descamps-Latscha, B. (2004). Restoring glutathione as a therapeutic strategy in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(8), 1951-1955.

Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861-880.

SeyedAlinaghi, S., Afsahi, A. M., MohsseniPour, M., Behnezhad, F., Salehi, M. A., Barzegary, A., ... & Dadras, O. (2021). Late complications of COVID-19; a systematic review of current evidence. *Archives of academic emergency medicine*, 9(1).

Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 184(7), 1671-1692.

Shanmugaraj, B., Malla, A., & Phoolcharoen, W. (2020). Emergence of novel coronavirus 2019-nCoV: need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens*, 9(2), 148.

Shenoy, S. (2020). Coronavirus (Covid-19) sepsis : revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflammation research*, 69(11), 1077-1085.

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91-98.

Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., ... & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 1-14.

Siracusano, G., Pastori, C., & Lopalco, L. (2020). Humoral immune responses in COVID-19 patients: a window on the state of the art. *Frontiers in immunology*, 11, 1049.

Spolarics, Z., Peña, G., Qin, Y., Donnelly, R. J., & Livingston, D. H. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Frontiers in immunology*, 8, 1455.

Stefanson, A. L., & Bakovic, M. (2014). Dietary regulation of Keap1/Nrf2/ARE pathway: focus on plant-derived compounds and trace minerals. *Nutrients*, 6(9), 3777-3801.

Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., ... & Hati, S. (2020). Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *The protein journal*, 39(6), 644-656.

Shukla, A. K., & Banerjee, M. (2021). Angiotensin-converting-enzyme 2 and renin-angiotensin system inhibitors in COVID-19: an update. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 28(2), 129-139.

Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., ... & Sampaziotis, F. (2020). HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.*, 26, 681-687.

T

Tahaghoghi-Hajghorbani, S., Zafari, P., Masoumi, E., Rajabinejad, M., Jafari-Shakib, R., Hasani, B., & Rafiei, A. (2020). The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus research*, 290, 198197.

Tang, S. Y., & Halliwell, B. (2010). Medicinal plants and antioxidants: what do we learn from cell culture and *Caenorhabditis elegans* studies?. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 394(1), 1-5.

Tanoh, S. K., N'Gaman-Kouassi, C., Boa, D., Mamyrbekova-Békro, J. A., & Békro, Y. A. (2019). Activité antioxydante des extraits bruts hydroéthanoliques et hydroacétoniques des organes de quatre plantes de Côte d'Ivoire médicinales. *Nature & Technology*, (21), 28-34.

Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10(1), 1-13.

Tsai, Y. C., Wang, Y. H., & Liu, Y. C. (2017). Overexpression of PCNA Attenuates Oxidative Stress-Caused Delay of Gap-Filling during Repair of UV-Induced DNA Damage. *Journal of nucleic acids*, 2017.

V

Van der Grein, S. G., Defourny, K. A., Rabouw, H. H., Galiveti, C. R., Langereis, M. A., Wauben, M. H., ... & Nolte-'t Hoen, E. N. (2019). Picornavirus infection induces temporal release of multiple extracellular vesicle subsets that differ in molecular composition and infectious potential. *PLoS pathogens*, 15(2), e1007594.

Vrachatis, D. A., Papathanasiou, K. A., Giotaki, S. G., Raisakis, K., Kossyvakis, C., Kaoukis, A., ... & Deftereos, S. (2021). Immunologic dysregulation and hypercoagulability as a pathophysiologic background in COVID-19 infection and the immunomodulating role of colchicine. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 5128.

Villena-Tejada, M., Vera-Ferchau, I., Cardona-Rivero, A., Zamalloa-Cornejo, R., Quispe-Florez, M., Frisancho-Triveño, Z., ... & Yañez, J. A. (2021). Use of medicinal plants for COVID-19 prevention and respiratory symptom treatment during the pandemic in Cusco, Peru: A cross-sectional survey. *PloS one*, *16*(9), e0257165.

W

Wang, F., Kream, R. M., & Stefano, G. B. (2020). Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *26*, e928996-1.

Wieczfinska, J., Kleniewska, P., & Pawliczak, R. (2022). Oxidative stress-related mechanisms in SARS-CoV-2 infections. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.

Wong, R. S. (2021). Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *International journal of clinical and experimental pathology*, *14*(7), 831.

World Health Organization. (2020). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. *Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences*, *2*(3).

World Health Organization. (2020). A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO

Y

Yang, M., Li, H., Sun, J., Zhao, Y., & Tang, D. (2020). Focus on Characteristics of COVID-19 with the Special Reference to the Impact of COVID-19 on the Urogenital System. *Current Urology*, *14*(2), 79-84.

Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.

Yazdanpanah, F., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). The immune system and COVID-19: Friend or foe?. *Life sciences*, *256*, 117900.

Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International journal of health sciences*, *12*(3), 88.

Z

Zendelovska, D., Atanasovska, E., Petrushevska, M., Spasovska, K., Stevanovikj, M., Demiri, I., & Labachevski, N. (2021). Evaluation of oxidative stress markers in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. *Romanian Journal of Internal Medicine*, *59*(4), 375-383.

Zhang, Z., Rong, L., & Li, Y. P. (2019). Flaviviridae viruses and oxidative stress : implications for viral pathogenesis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

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, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.

Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185-192.

Zuluaga, M., Gueguen, V., Pavon-Djavid, G., & Letourneur, D. (2017). Carotenoids from microalgae to block oxidative stress. *BioImpacts: BI*, 7(1), 1.

Anonime 1 <https://www.biotech-ecolo.net/antioxydants.html>.