

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

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



Laboratoire :
Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie : synthèse et
activités biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Option : Biochimie

Thème :

**Recherche de l'équilibre du stress oxydatif chez les
personnes atteintes du COVID-19**

Présenté par : M^{elle} LALLAM Mounia Linda

Soutenu le 18-09-2022 devant les membres de jury :

Présidente :	M ^{me} BELKACEM Nacéra	Maître conférences	Univ. Tlemcen
Encadreur :	Mr. AZZI Rachid	Professeur	Univ. Tlemcen
Examinatrice :	M ^{elle} MEZOUAR Dounia	Maître conférences	Univ. Tlemcen

Année Universitaire : 2021/2022

<<L'avancement s'obtient par le mérite, le courage et l'ancienneté ; il suppose toujours une instruction préalable acquise dans des écoles, ou en particulier.>>

Louis-Napoléon Bonaparte

Remerciements

Au terme de ce travail, je commence par remercier Allah le bon dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a aidé et m'a donné la force, le courage et la patience nécessaire pour accomplir cet humble travail.

*Le thème de ce mémoire a été proposé par Mr AZZI R
professeur à l'université de Tlemcen*

*Je tiens à adresser l'expression de mes plus vifs
remerciements à mon encadrant pour avoir accepté
d'encadrer ce sujet, ainsi pour ses conseils, sa disponibilité,
ses efforts, et pour le temps qu'il a pu consacrer afin
d'assurer l'évaluation de ce projet.*

*Je tiens à remercier les membres du jury, madame la présidente M^{me}
Belkacem Nacéra et M^{elle} MEZOUAR Dounia D'avoir
accepté d'examiner ce travail*

*Je tiens également à remercier tous mes enseignants de la
faculté des sciences de la vie et de la terre et l'univers de
l'université de Tlemcen pour les efforts déployés durant les
années de ma formation universitaire*

*Un grand merci à ma famille et mes amis pour leur soutien
et leur support*

Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, ici, l'expression de profonde gratitude.

Dédicaces

*J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à **mes très chers parents** que j'adore pour l'amour qu'ils m'ont donné, leur encouragements et tout l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études.*

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être. Ce travail, le fruit de tant de dévouements et de sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour.

Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie afin que je puisse un jour combler de joie leurs vieux jours.

*A ma chère sœur **Nesrine** et mon grand frère **Omar** Vous êtes la joie de chaque jour, que DIEU protège notre union et exauce vos espoirs. Veuillez accepter cette dédicace comme l'expression de mon fort et inlassable attachement.*

A ma grand-mère Que ce modeste travail soit le fruit des souhaits que vous avez toujours exprimés dans vos prières. Je suis certaine que vous êtes fiers de moi aujourd'hui.

*Qu'Allah Tout-Puissant vous préserve et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

*A toute ma famille (oncles, tantes, cousins, cousines) petits et
grands Veuillez trouver dans ce modeste travail le
témoignage de mon affection, de mon amour, de ma
gratitude et de mon grand attachement.*

*A mes chers amis et collègues de la promo merci Pour
les moments agréables et inoubliables que nous avons
passés ensemble, pour votre présence, votre soutien, votre
encouragement perpétuel,*

*Pour vos précieux conseils et vos aides à la réalisation de ce
travail.*

Table des matières

Listes des abréviations.....	IX
Listes des figures.....	XII
Listes des tableaux.....	XIII
Introduction	1
Chapitre 01 : COVID-19	3
1. Historique	4
2. Définition.....	4
3. Épidémiologie.....	5
4. Virus SRAS-CoV-2	6
4.1 Structure	6
4.2 Cycle de réplication.....	7
4.2.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte.....	7
4.2.2 Le cycle de réplication	8
5. Les variants du COVID-19.....	9
6. Diagnostic.....	10
6.1 Prélèvements réalisés pour le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2	10
6.2 Tests sérologiques	11
6.3 PCR.....	11
7. Présentation clinique.....	12
7.1 Les symptômes	12
8. Mode de transmission.....	13
9. La prévention.....	13
10. Vaccin anti-COVID	14
10.1 Les vaccins entiers (vivant atténués ou inactivés).....	14
10.2 Les vaccins sous-unitaires	15
10.3 Les vaccins à acides nucléiques.....	15
11. Traitement.....	15
11.1 Thérapie antivirale.....	15
11.2 Thérapie antibactérienne.....	16
11.3 Immunomodulateurs	17

12. Utilisation des plantes médicinales pour traiter COVID-19	17
Chapitre 02 : Le stress oxydatif.....	19
1. Définition du stress oxydant (SO)	20
2. Les radicaux libres (RL)	21
2.1 Définition	21
2.2 Origine des radicaux libres.....	22
2.3 Différents types de radicaux libres.....	22
2.4 Sources de production des radicaux libres	23
3. Les antioxydants	25
3.1 Définition	25
3.2 Mécanisme d'action des antioxydants	25
3.2.1 Les antioxydants enzymatiques.....	26
3.2.2 Les antioxydants non enzymatiques.....	26
4. Stress oxydant et pathologies humaines	28
Chapitre 03 : COVID-19 et Le stress oxydatif	29
1. Association du stress oxydatif à la gravité du SARS-Cov-2	30
2. Comment le COVID-19 peut induire un stress oxydatif.....	31
3. Association du SRAS-CoV-2 au stress oxydatif et au processus inflammatoire	33
4. Stress oxydatif, piège extracellulaire de neutrophiles (Net) et suppression des lymphocytes T	33
5. Mécanisme et cibles thérapeutiques de la dysfonction endothéliale, inflammation et stress oxydatif dans le COVID-19	34
6. Renforcement du système immunitaire et réduction de l'inflammation et du stress oxydatif grâce à l'alimentation et à la nutrition pendant la crise du COVID-19.....	34
7. Implication du stress oxydatif et rôle potentiel du dysfonctionnement mitochondrial dans le COVID : effet thérapeutique de la vitamine D	35
8. Le rôle émergent de la vitamine C dans la prévention et le traitement du COVID-19 :	35
Conclusion	36
Références bibliographiques	38

Listes des abréviations

ACE2 : angiotensine

ACTH : adénocorticotropine

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ARA : angiotensine des récepteurs de l'angiotensine

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide Ribo Nucléotique Messenger

CAT: catalase

CRH: Corticotropine Releasing Hormone

CoV: Coronavirus

Covid-19 : Coronavirus infected disease ou maladie du Corona

CQ: Chloroquine

CRH: Corticotropine Releasing Hormone

ECR : Essais Contrôlés Randomisés

ERN : Espèces Réactives de l'Azote

ERO : Espèces Réactives Oxygénées

ERGIC : Endoplasmique-Reticulum-Golgi Intermediate Comportement

Fe : Fer

GPX : Glutathion Peroxydase

GSH : Glutathion réduit

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HCoV: Human Corona Virus

HCQ: Hydroxy Chloroquine

HHS : Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien

HTA : hypertension artérielle

IDSA: infectious disease society of America

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IgG : Immunoglobuline G

IL1 β : Interleukine 1 Beta

IL6 : Interleukine 6

iNOS : Oxyde Nitrite Synthase induite

MERS-CoV: Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus

MPS : Système Phagocytaire Mononucléaire

MtROS: Mitochondrial are reactive oxygen species

NAC : N-Acétyle-Cystéine

NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphate

Nf-KB : Nuclear Nactor-Kappa

B Nrf-2 : facteur de transcription

Net : Neutrophiles

NO : Monoxyde d'Azote

NSP : Non structurale protéine

¹O₂ : Oxygène Singulet

O₂⁻ : Anion superoxyde

O₂^{•-} : Radical superoxyde

OH[•] : Radical hydroxyle

OMM : Organisation Météorologique Mondiale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OONO[•] : Peroxynitrites

ORF : Open Reading Frame Open

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PP : Poly protéines

Protéine S : Spike

RE : Réticulum Endoplasmique

Récepteur Fc : Fragment cristallisable

RL : Radicaux Libres

RNS : Espèces Réactives de l'azote

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel

SARS-CoV-2 : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SNC : Système Nerveux Centrale

SO : Stress Oxydatif

SRA : Système Rénine-Angiotensine

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TMPSS : Protéase Transmembranaire à Sérine

UV : Ultra-Violet

VIH : Virus Immunodéficience Humaine

VOC : Variants of Cancer

Listes des figures

Figure 1 : représentation microscopique de Coronavirus.....	4
Figure 2 : structure du génome des Coronavirus.....	6
Figure 3 : (A) Structure de la particule, du virion et (B) de l'organisation génomique du SRAS-CoV-2.....	7
Figure 4 : les étapes du cycle viral du SRAS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.	8
Figure 5 : réplication virale du SRAS-CoV-2 in vitro	9
Figure 7 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	22
Figure 8 : Les différentes sources de production des radicaux libres	23
Figure 9 : répartition intracellulaire des systèmes antioxydants.....	25
Figure 10 : Cascade stress inflammation et SARS-Cov-2	32

Listes des tableaux

Tableau 1: comparaison épidémiologique entre différentes infections respiratoires..... 5
Tableau 2: Méthode de test Coronavirus 12
Tableau 3: Espèces réactives de l'oxygène radicalaire et non radicalaire..... 21
Tableau 4: Sources de stress oxydant endogènes et oxygènes 24
Tableau 5: Modes d'action des Principaux antioxydants enzymatiques et non enzymatiques
27

منذ ظهور فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة 2 (SARS-CoV-2) تم بذل العديد من الجهود في جميع أنحاء العالم لفهم الآليات الجزيئية، وتحديد السمات السريرية المحددة لأعراض المرضى المصابين بأمراض خطيرة لمرضى COVID-19، وتوفير خيارات العلاج لتقليل شدة COVID-19.

ترتبط عدوى COVID-19 بالإجهاد التأكسدي الرئوي، خاصة في الحالات الشديدة، مما يتسبب في تغييرات عميقة في بنية أنسجة الرئة وتصبح الاستجابة الالتهابية غير خاضعة للسيطرة. هؤلاء المرضى أكثر عرضة للعواصف الخلوية التي تهاجم الرئتين بشكل أساسي بسبب الحلقة المفرغة بين الاستجابات غير الفعالة أو المتضائلة لنظام مضادات الأكسدة وعدم تنظيم العملية الالتهابية، وهو أمر مهم بشكل خاص لتصميم استراتيجيات علاجية محتملة تعتمد على مضادات الأكسدة مثل فيتامين د، فيتامين ج ... تهدف هذه الإستراتيجية إلى تقليل شدة

COVID-19

الكلمات المفتاحية: الاجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، COVID-19، SARS-CoV-2

Depuis l'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2), des efforts ont été déployés dans le monde entier pour comprendre les mécanismes moléculaires, identifier les caractéristiques cliniques spécifiques des patients gravement malades pathogénèse des patients COVID-19 et proposer des options de traitement pour minimiser la gravité du COVID-19.

L'infection au COVID-19 est associée à un stress oxydatif pulmonaire, en particulier chez les cas graves, provoquant de profonds changements dans la structure du tissu pulmonaire et la réponse inflammatoire devient incontrôlée. Ces patients sont plus sensibles aux tempêtes de cytokines qui attaquent principalement les poumons en raison d'un cercle vicieux entre les réponses inefficaces ou diminuées du système antioxydant et la dysrégulation du processus inflammatoire, ce qui particulièrement important pour concevoir des stratégies thérapeutiques potentielles à base d'antioxydants tels que la vitamine D, la vitamine C... Cette stratégie vise à minimiser la gravité du COVID-19.

Mots Clés : SARS-CoV-2, COVID-19, Stress Oxydatif, les antioxydants

Since the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Many efforts have been made around the world to understand molecular mechanisms, identify specific clinical features of critically ill patient pathogenesis of COVID-19 patients, and provide treatment options to minimize the severity of COVID-19.

COVID-19 infection is associated with pulmonary oxidative stress, especially in severe cases, causing profound changes in lung tissue structure and the inflammatory response becoming uncontrolled. These patients are more susceptible to cytokine storms that primarily attack the lungs due to a vicious cycle between ineffective or diminished responses of the antioxidant system and dysregulation of the inflammatory process, which is particularly important for designing potential therapeutic strategies based on antioxidants such as vitamin D, vitamin C... This strategy aims to minimize the severity of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Oxidative Stress, Antioxidants



Introduction

Introduction :

Il y a eu trois épidémies majeures causées par des coronavirus humains, dont le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) en 2003, le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en 2012 et le COVID-19 en décembre 2019. Cette dernière a provoqué une pandémie, qui s'est développée sur un vaste territoire, en dépassant les frontières des états. La pandémie est née dans la ville chinoise de Wuhan, en Chine (Drouaz et Kadri, 2020).

Il existe une forte association entre les composants pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans différentes maladies pulmonaires, y compris l'infection à coronavirus associée à l'inflammation et au stress oxydatif. Le stress oxydatif qui en résulte entraîne des dommages aux acides nucléiques associés à des mutations virales, ce qui peut réduire l'efficacité de la gestion du COVID-19, y compris les approches vaccinales. (Bakadia et *al.*, 2020)

Le phénomène du stress oxydatif, caractérisé par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et les réponses antioxydants, est un mécanisme inflammatoire bien connu et constitue un processus cellulaire important. La relation entre les infections virales, la production d'espèces réactives, le stress oxydatif et la réponse antivirale est pertinente.

Les thérapies antivirales contre les coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (par exemple, le SRAS-CoV-2) étant rares, la connaissance des composés antioxydants et des voies d'oxydation pertinents peut être importante pour comprendre la pathogenèse virale et identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques (Fernandes et *al.*, 2020).

Ce travail a pour but de donner un aperçu de l'impact du stress oxydatif sur le COVID-19. Les données disponibles concernant les facteurs de stress liés au COVID-19 et les effets du stress oxydatif induit par le stress chronique, sont également analysés afin de mettre en évidence les options prometteuses qui pourraient être étudiées plus avant pour un contrôle durable de la pandémie (Bakadia et *al.*, 2020).

Nous nous concentrons sur la relation entre le stress oxydatif et les infections virales respiratoires connues, en particulier les coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), afin de fournir des informations importantes sur les défis posés par la pandémie actuelle de COVID-19.



Chapitre 01 :
COVID-19

1. Historique

L'émergence de l'épidémie de SRAS, en 2002-2003 et l'identification de l'agent pathogène responsable, une espèce récemment apparue dans la population humaine, a conduit à un regain d'intérêt et à une intensité de recherche considérable sur les virus. Les premiers coronavirus humains ont été identifiés dans les infections bénignes des voies respiratoires supérieures dans les années 1960. Ils ont longtemps été considérés comme l'un des agents responsables du rhume les plus courants pour les rhinovirus (Vabret et *al.*, 2009).

Depuis 2003, 24 nouveaux coronavirus ont été identifiés, trois chez l'homme, dix chez d'autres mammifères et 11 chez les oiseaux. Le nombre de séquences de coronavirus référencées dans GenBank en juillet 2007 était de 3000, dont 264 complètes provenant de 25 espèces différentes de coronavirus, une exponentielle des données génétiques disponibles concernant ces virus (Vabret et *al.*, 2009).

2. Définition

Les coronavirus sont des virus à ARN couramment appartenant à la famille des *Coronaviridae*, qui provoquent des infections digestives et respiratoires chez l'homme et les animaux. Le virus tire son nom de l'apparition de ses virions, avec des excroissances qui en forme de couronne.

Les virions, qui sont constitués d'une capsidie recouverte d'une enveloppe, mesurent de 80 à 150 nm de diamètre. Les petites sphères contiennent un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire (un seul brin), linéaire (non-segmenté) et positif, et ont une taille de 27 à 32 Kb. Cet ARN se réplique dans le cytoplasme des cellules infectées (**Figure 1**).

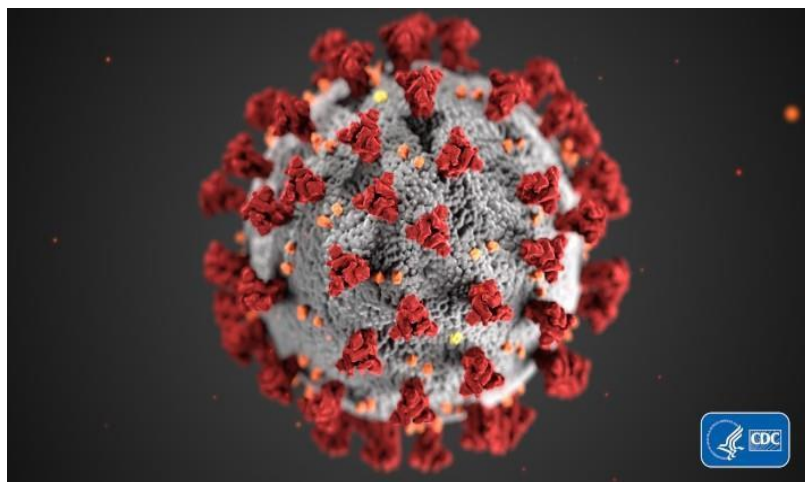


Figure 1 : représentation microscopique de Coronavirus (Eckert, Higgins, (2022)).

3. Épidémiologie

La pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19) a été sans précédent au cours des 100 dernières années en termes d'impacts sur l'activité humaine. Le COVID-19 est causé par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRASCoV-2). En décembre 2019, le premier cas de COVID-19 est apparu dans la région de Wuhan, en Chine, et les gens ont développé des symptômes sévères de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, difficulté respiratoire, hémoptysie...). En janvier 2020, le virus s'est propagé à travers l'Asie, l'Europe et les Amériques. Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'état de pandémie alors que 114 pays comptaient des cas de la maladie. Au 11 mai 2020, il y avait 4132365 cas officiellement confirmés dans le monde et 283 387 décès. Cependant, le nombre réel d'infections est susceptible d'être beaucoup plus élevé, en raison du faible nombre de tests effectués dans plusieurs pays et certaines personnes asymptomatiques peuvent ne pas avoir été testées (Lapierre et al.,2020)

Les caractéristiques épidémiologiques du COVID-19 sont présentées dans le tableau 01 en comparaison avec d'autres infections respiratoires virales ayant sévi dans les 15 dernières années.

Tableau 1 : comparaison épidémiologique entre différentes infections respiratoires (Liu et al. (2020) et Steven et al. (2020) ; Russell et al. (2020) ; Stephen et al. (2020)

Maladie	Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)	Grippe saisonnière	Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)
Virus causant la maladie	SRAS-CoV2	Virus de l'influenza	SRAS CoV	MERS CoV
Taux de reproduction (R ₀)	2 à 5,7	1,3	3	0,3 à 0,8
Taux de létalité	Autour de 1%	0,05 à 0,1 %	9,6 à 11 %	34,4%
Temps d'incubation	2 à 14 jours	1 à 4 jours	2 à 7 jours	6 jours
Taux d'hospitalisation	6 à 19 %	2 %	La plupart des cas	La plupart des cas
Taux de potentiel d'infection communautaire	35 à 80 %	10 à 20 %	10 à 60 %	4 à 13 %

4. Virus SRAS-CoV-2

4.1 Structure

Comme les autres coronavirus, le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé avec des virions à peu près sphériques ou modérément pléomorphes d'environ 60 à 140 nm de diamètre (Yan *et al.*, 2020).

Les coronavirus sont des virus sphériques, d'une taille d'environ 100 nm, avec une bicouche lipidique à laquelle diverses protéines sont attachées. L'ARN génomique des coronavirus porte les informations nécessaires à la production de nouveaux virions. La membrane virale contient la glycoprotéine de pointe (S) qui forme la protéine S à la surface du virion, donnant au virus sa morphologie « corona » ou une forme de couronne au microscope électronique. La glycoprotéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E) fournissent la structure cyclique. À l'intérieur du virion se trouve une nucléocapside hélicoïdale composée de la protéine nucléocapside (N) complexée avec un seul génome d'ARN à brin positif coiffé en 5' coiffé de 26 à 32Kb de longueur. L'ARN comprend au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Le premier ORF (ORF1a/b) comprend environ 2/3 du génome et code pour des protéines de réplicase, et les ORF restants codent principalement pour quatre protéines structurales. (Gralinski et Menachery, 2020).

Deux Open Reading Frame (ORF), appelés ORF1a et ORF1b (**Figure 2**) forment un tiers de ce génome et codent deux polyprotéines, pp1a et pp1b. Ces deux ORF ont un codon d'initiation et d'arrêt. Ils forment donc une seule et unique lecture. La biosynthèse des deux polyprotéines est accomplie par des modifications spécifiques du cadre de lecture induites secondairement de l'ARN génomique, et les pseudo-nœuds, induisent une rupture inverse des bases sur le ribosome. Pp1a et pp1ab sont des précurseurs de 15 à 16 protéines structurales, et les Nsp sont des protéines non structurales, qui seront produites par auto-clivage de ces deux précurseurs (**Figure 03**). (Redha, 2020).

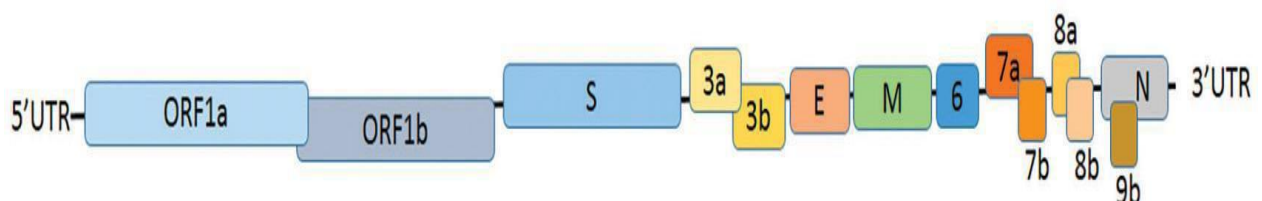


Figure 2 : structure du génome des Coronavirus (Segondy, 2020)

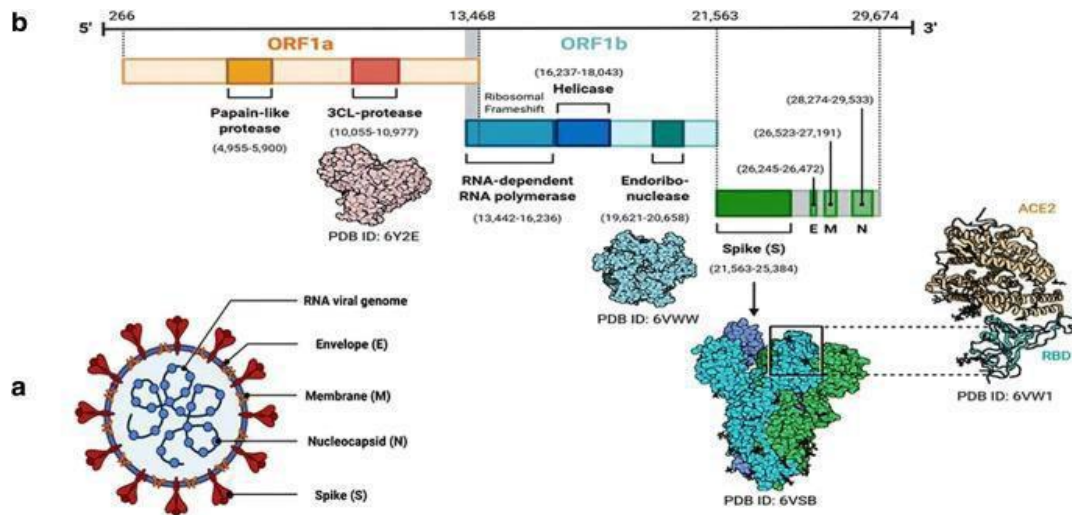


Figure 3: (A) Structure de la particule, du virion et (B) de l'organisation génomique du SRAS-CoV-2.

4.2 Cycle de réplication

4.2.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte

Le SARS-CoV-2 est un gros virus à ARN de grande taille. Son génome atteint 30 000 bases. Il code la plupart des transcrits qui seront traduits en 16 protéines clivées par des protéases. Ces protéines seront utilisées dans la réplication du virus et la formation de nouveaux brins d'ARN.

En plus de ce grand transcrit, une partie du génome porte également quatre gènes distincts codant pour des protéines dont la protéine S (*spike*) qui se combinent en trimères, qui produisent des images de couronne (« *corona* » virus) à la surface du virus. Cette protéine se lie aux récepteurs du tissu pulmonaire et les autres protéines correspondent aux protéines d'enveloppe (M, E et N).

Le SRAS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine S se lie aux récepteurs cellulaires. Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) ; une métalloprotéine dont la fonction principale est de dégrader de l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte (Wang et *al.*, 2020 ; Zhou et *al.*, 2020).

Lors de la liaison au récepteur, le changement conformationnel de la protéine S favorise la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale. SARS-CoV-2 libère son ARN dans les cellules hôtes. Son ARN génomique est ensuite traduit en protéines qui sont ensuite clivées pour former des protéines de prolifération structurale et virale. Les protéines virales et les ARN du génome s'assemblent ensuite en virions dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi qui pénètrent ensuite dans la lumière du RE (**Figure 04**) (Seksik, 2020).

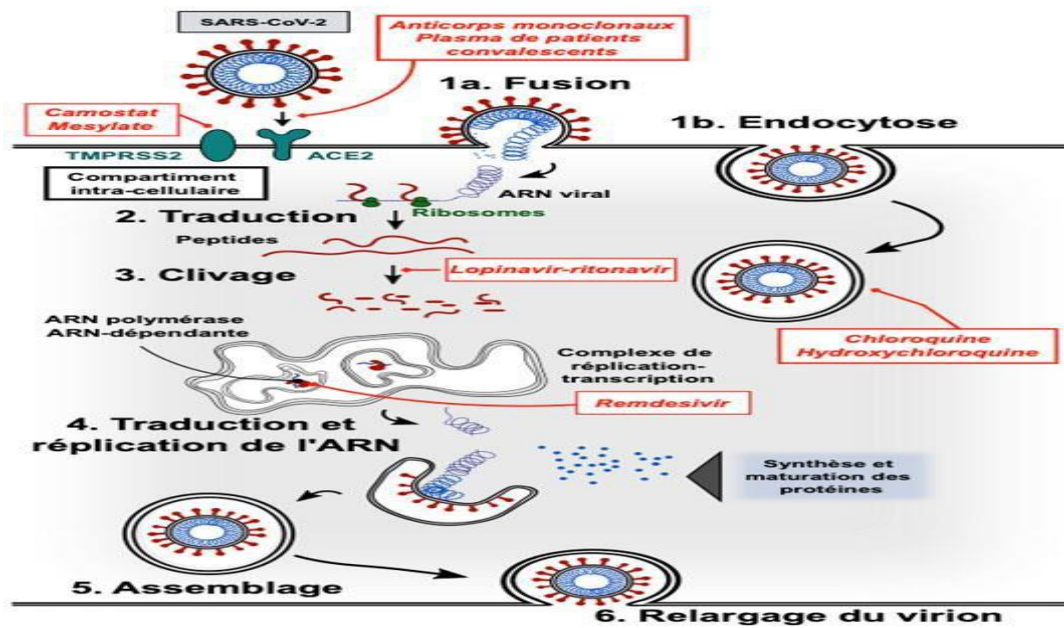


Figure 4: les étapes du cycle viral du SRAS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques. TMPSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2. (Seksik,2020)

4.2.2 Le cycle de réplication

Le génome viral est traduit pour produire deux protéines 1a et 1b (pp1a et pp1ab) qui sont clivées en un certain nombre de protéines nécessaire au cycle viral, dont deux protéases virales et une ARN-polymérase dépendante de l'ARN, qui s'assemblent en une grande protéine transcriptionnelle complexe. (De Wit et *al.*,2016 ; De Wilde et *al.*, 2018). Les protéines remodelent les membranes pour former des structures qui servent de sites pour la synthèse d'ARN viral et des enzymes qui facilitent plusieurs étapes de la synthèse de la structure de la Coiffe 5'-terminale et des exo nucléase impliquées dans la lecture lors de la réplication du génome (Rios et *al.*,2020)

D'autres protéines virales sont codées par un ensemble d'ARNm qui partagent une séquence leader commune (5'UTR) à l'extrémité 5'. La synthèse en masse de l'ARN se produit dans le brin négatif de l'ARN. La majeure partie du brin positif n'est pas répliquée, car elle se produit lorsque la polymérase le termine en 5' UTR. L'ARN à brin négatif résultant, avec la séquence 3'UTR à la fin, est ensuite transcrit pour former des protéines non structurales.

Les protéines M, S et E attachées sont insérées dans la lumière du réticulum endoplasmique, puis migrent vers le site d'assemblage viral, le réticulum endoplasmique médié par Golgi. L'ARN brin négatif complet est produit et modélisé pour la synthèse de l'ARN brin positif,

qui est ensuite enveloppé par la protéine N. La nucléocapside pénètre dans l'ERGIC (Endoplasmic-Reticulum–Golgi intermediate compartment), produisant une membrane contenant les protéines S, E et M. Les particules virales sont transportées vers la membrane plasmique des vésicules à paroi lisse et libérées par exocytose lorsque la vésicule fusionne avec la membrane plasmique (**Figure 05**) (Redha, 2020).

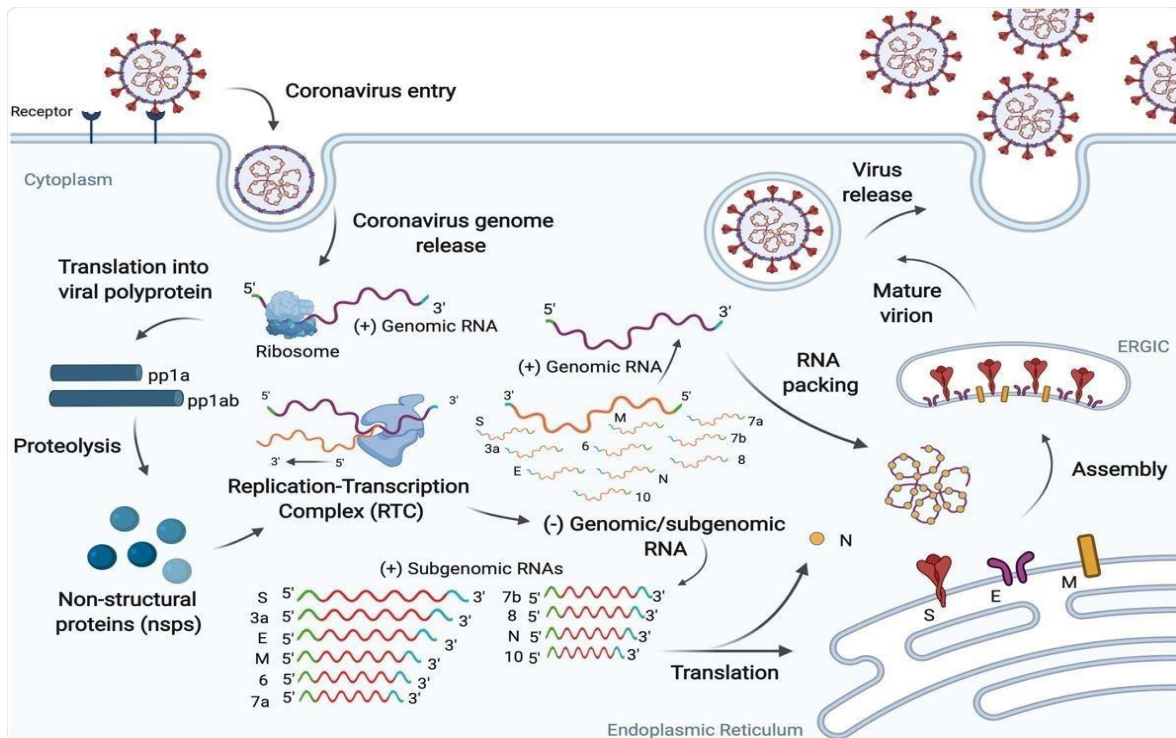


Figure 5: réplique virale du SRAS-CoV-2 in vitro (Zafferani, M. et al. (2020))

5. Les variants du COVID-19

Comme tous les virus, le Coronavirus COVID-19 se produit dans l'organisme hôte qu'il infecte. Cette multiplication s'accompagne d'une certaine « modification » du génome, également appelée mutation. La plupart des mutations sont silencieuses. Parfois, les mutations entraînent l'émergence d'une nouvelle souche, légèrement différente du virus, appelée virus **muté**.

- Un premier variant d'intérêt dénommé "B.1.1.7" est apparu **au Royaume-Uni** en septembre 2020 mais dont la description a augmenté en fréquence jusqu'à atteindre aujourd'hui une proportion majoritaire des souches. Il n'est plus considéré comme variant préoccupant.
- Un autre variant, appelé "B.1.351" est apparu parallèlement **en Afrique du Sud**, où il est désormais majoritaire.

▪ Le 9 janvier 2021, le Japon a notifié à l'OMS un nouveau variant de la COVID-19 intitulé B.1.1.248 lignées P1, qui a été détecté chez quatre voyageurs arrivés de l'**État brésilien de l'Amazonas**.

▪ Un nouveau "**double variant mutant**" de la COVID-19 avec des mutations E484Q et L452R a été détecté fin mars 2021 **en Inde** dans des échantillons provenant de l'État du Maharashtra (B.1.617.1).

▪ Le 23 novembre 2021, un nouveau variant portant de nombreuses mutations de la protéine S a été identifié en **Afrique Australe** (B.1.1.529). L'OMS lui a attribué ce jour le nom **Omicron** (Agnès,2021)

Les chercheurs ont appelé les variants par le nom du pays où ils avaient été identifiés la première fois (variant anglais, brésilien et...) et portent désormais des lettres grecques :

- ✦ Le **variant** "anglais" (B.1.1.7) est nommé **Alpha** ;
- ✦ Le **variant** "sud-africain" (B.1.351) est nommé **Beta** ;
- ✦ Le **variant** "brésilien" (B.1.1.248 lignées P1) est nommé **Gamma** ;
- ✦ Le **variant** "indien" n°1 (B.1.617.2) est nommé **Delta** ;
- ✦ Le **variant** "indien" n°2 (B.1.617.1) est nommé **Kappa** ;
- ✦ Le **variant** "sud-africain" (B.1.1.529) est nommé **Omicron** (OMS,2021)

6. Diagnostic

6.1 Prélèvements réalisés pour le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2

Les prélèvements biologiques effectués pour établir le diagnostic dépendent du stade de l'infection :

➤ Aux stades précoces, les prélèvements naso- ou oro-pharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez ou de la gorge (luette) sont les plus courants et les plus sensibles. Le prélèvement nasopharyngé profond, s'il n'est pas douloureux peut entraîner une certaine gêne pour le patient ; néanmoins, il reste le plus standardisé, le plus sensible et constitue un prélèvement de référence, notamment chez les sujets suspectés de COVID-19. Au même stade, des prélèvements alternatifs tels que l'auto-prélèvements, peuvent être considérés comme facilement reproductibles chez les patients asymptomatiques. (Institut Pasteur,2020)

➤ Au stade de pneumonie virale, il faut recourir à des crachats induits (et sans salive) chez un patient non intubé et à une aspiration trachéale ou à un lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez un malade en réanimation. Dans un certain nombre de cas, évalué à 30 % environ, l'ARN viral est détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés. Dans les formes très inflammatoires, le virus n'est même plus présent dans les poumons. Le virus peut également être recherché dans le sang et dans les selles, notamment au cours des infections sévères. (Institut Pasteur,2020)

6.2 Tests sérologiques

Les techniques sérologiques mettant en évidence une immunité humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 sont encore en plein développement, même si de nombreuses trousse de diagnostic sont déjà commercialisées. Elles repèrent généralement les anticorps dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N, et trois principaux types de tests sont disponibles :

- Les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique, qui permettent d'examiner un nombre élevé de sérums, certains d'entre eux mettant en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG ; ils peuvent être adaptables sur des automates d'analyses.
- Les tests rapides par immunochromatographie, qui sont réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes et qui, pour certains, détectent séparément les anticorps des classes IgM et IgG et pour d'autres, que les IgG ou des anticorps totaux. Ces tests, de type TROD, peuvent être exécutés en dehors d'un laboratoire de biologie médicale à partir de sérum ou de sang total prélevé par microponction au niveau de la pulpe du doigt.
- Les tests de séroneutralisation du virus infectieux ou de pseudoparticules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans s'y répliquer. Ils sont principalement dédiés à la recherche, notamment dans la perspective d'étudier les réponses humorales aux candidats vaccins (Gala et *al.*,2020)

6.3 PCR

La PCR est une technique de laboratoire très sensible qui s'est avérée applicable dans les sciences biologiques et médicales et a la capacité de fournir des résultats qualitatifs et quantitatifs. Une modification de la PCR à usage diagnostique est la RT-PCR, qui est appliquée pour détecter les ARN cibles dans des échantillons cliniques spécialement pour le diagnostic d'agents pathogènes dans les laboratoires de diagnostic moléculaires. (Rezgar et *al.*,2021)

La RT-PCR permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps. Bien que la spécificité de la RT-PCR pour le diagnostic de la COVID soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. Ce résultat doit donc être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif parce que le patient est dans la phase présymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes. (Gala et al.,2020)

Tableau 2 : Méthode de test Coronavirus (Chang et al.,2020)

	RT-PCR	Test d'anticorps antigénique	Culture virale
Des détails	Transcription inverse en temps réel, réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR), détection des gènes	Test de sérum Test immunologique	Isolement viral par culture cellulaire
Prélèvement d'échantillon	Ecouvillonnage nasopharyngé et pharyngé, liquide de lavage bronchoalvéolaire	Sérum sanguin	Ecouvillonnage nasopharyngé et pharyngé, liquide de lavage bronchoalvéolaire
Cible principale des tests	Gènes	Anticorps	Virus
Avantages (degrés de précision)	Haute précision (97%)	Test rapide (résultats en 10 min environ)	Etalon –Or
Le temps d'analyser les résultats	6h	10 min	3-10 jours
But	Confirmation du diagnostic du COVID-19	Vérification de l'infection communautaire et de la formation d'anticorps	Confirmation du diagnostic du COVID-19

7. Présentation clinique

7.1 Les symptômes

Les symptômes les plus courants de l'infection par le SRAS-CoV-2 sont :

❖ **Symptômes les plus fréquents :**

- Fièvre
- Toux
- Fatigue

- Perte de l'odorat ou du goût

Dont certains, elles correspondent à la définition du syndrome grippal, et sont particulièrement difficiles à distinguer des autres virus respiratoires (OMS, 2021)

❖ **Symptômes moins fréquents :**

- Maux de gorge
- Maux de tête
- Courbatures
- Diarrhée
- Eruption cutanée, ou décoloration des doigts ou des orteils
- Yeux rouges ou irrités

❖ **Symptômes graves :**

- Difficultés à respirer ou essoufflement
- Perte d'élocution ou de motricité, ou état confusionnel
- Douleur au niveau de la poitrine (OMS, 2021)

8. Mode de transmission

Toute situation dans laquelle des personnes sont à proximité immédiate les unes des autres pendant de longues périodes augmente le risque de transmission. Les espaces intérieurs, en particulier lorsqu'ils sont mal ventilés, présentent plus de risques que les espaces en plein air. Les activités lors desquelles le volume de particules expulsées par la bouche est plus important, comme le fait de parler ou de respirer fortement pendant l'exercice physique, augmentent également le risque de transmission.

La transmission est facilitée dans les lieux et situations répondant aux 3 critères suivants :

- Espaces bondés ;
- Contact étroit, par exemple lorsque des personnes discutent en se tenant très près les unes des autres ;
- Espaces confinés et clos, mal ventilés (Wendling et *al.*, 2021).

9. La prévention

Face aux infections respiratoires, des gestes simples permettent de préserver la santé de l'homme et celle de son entourage en limitant la transmission du virus :

- * Se laver fréquemment les mains à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique ;
- * Tousser ou éternuer dans le coude ou dans un mouchoir ;
- * Rester toujours à plus de deux mètres les uns des autres ;
- * Utiliser un mouchoir à usage unique et le jeter ;
- * Saluer sans vous serrer la main, arrêter les embrassades ;
- * Eviter de se toucher le visage en particulier le nez et la bouche ;
- * Porter un masque chirurgical ou en tissu quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ;
- * Préférer les zones ouvertes et bien ventilées aux espaces fermés. Ouvrir une fenêtre si vous êtes en intérieur ;
- * Restez chez vous si vous ne vous sentez pas bien (OMS, 2020)

10. Vaccin anti-COVID

Pour le moment, plusieurs entreprises biopharmaceutiques travaillent au développement de vaccins potentiels afin de contrer la pandémie de COVID-19. Au niveau génétique, le SRAS-CoV-2 est très semblable au SRAS-CoV, ce dernier ayant causé une épidémie en 2003. Les chercheurs espèrent donc que l'expérience du SRAS pourra les aider à trouver comment stimuler efficacement le système immunitaire.

Les types de vaccins peuvent être regroupés en trois principales catégories :

- 1) Les vaccins entiers (vivants atténués ou inactivés)
- 2) Les vaccins sous-unitaires
- 3) Les vaccins à acides nucléiques.

10.1 Les vaccins entiers (vivant atténués ou inactivés)

Les vaccins entiers pour lesquels l'agent viral est atténué ou inactivé par différents procédés chimiques représentent une stratégie classique d'immunisation contre une infection virale. Ce type de vaccin présente plusieurs composantes antigéniques à l'hôte, ce sont des molécules propres au virus qui permettent au système immunitaire d'identifier ce dernier comme étranger à l'organisme (Lapierre et *al.*, 2020). Exemple : vaccin Sinovac

10.2 Les vaccins sous-unitaires

Les vaccins sous-unitaires utilisent un ou plusieurs antigènes viraux. Ces antigènes doivent avoir un haut potentiel d'immunogénicité, c'est-à-dire en mesure de stimuler fortement la réponse immunitaire de l'hôte. Concernant la COVID-19, la liste des antigènes qui peuvent contribuer au développement d'un tel type de vaccin est longue. Toutefois, les recherches penchent actuellement vers l'utilisation de la protéine S. Celle-ci agit comme médiateur en permettant au virus de se fixer aux récepteurs de l'ECA2, qui est sa cible d'entrée. L'avantage de cette composante virale est que cette protéine de surface est rapidement reconnue par le système immunitaire, ce qui lui confère une immunogénicité élevée. Les composantes de la protéine elle-même constituent des avenues intéressantes afin d'augmenter l'efficacité et la sécurité d'un futur vaccin. Indirectement, cette protéine a déjà été étudiée dans le développement de vaccins contre le SRAS-CoV et le MERS-CoV (Lapierre et *al.*,2020). Exemple : vaccin Johnson & Johnson

10.3 Les vaccins à acides nucléiques

Les vaccins à acides nucléiques reposent essentiellement sur deux types de molécules, l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique messenger (ARNm), qui lorsqu'elles sont injectées chez un individu, permettent la synthèse de la protéine immunogénique (Lapierre et *al.*,2020). Exemple : vaccin Astrazeneca

11. Traitement

Les principaux traitements pharmacologiques actuellement utilisés dans le monde contre le COVID-19 ont montré leur pertinence dans différents pays. Leurs effets thérapeutiques dépendent de la génétique de la population, de l'âge, du sexe et des conditions de comorbidité au moment de l'infection. Les médicaments utilisés peuvent également avoir des effets secondaires qui peuvent avoir un impact sur le devenir du patient. Un retard dans le diagnostic peut également modifier l'effet des médicaments (Soto et *al.*, 2020)

11.1 Thérapie antivirale

a) Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ) :

La chloroquine est une 9-aminoquinoléine utilisée dans la prévention et le traitement du paludisme et des maladies auto-immunes, ayant également des effets antiviraux à large spectre. En effet, en raison de son effet inhibiteur sur l'ACE2, elle ressemble à être un puissant inhibiteur de l'infection par le SRAS-CoV-2.

Il a été démontré que la chloroquine bloque le processus de glycosylation du récepteur hôte ACE2 et par la suite interfère avec la liaison du virus au récepteur, ainsi elle augmente le pH

endosomal/lysosomal et pourrait donc potentiellement perturber les événements précoces du cycle de vie viral qui sont l'entrée et la fusion. Elle est également associée à des activités immunomodulatrices qui peuvent potentiellement aider à atténuer les impacts de tempêtes de cytokines chez les patients atteints d'infection virales (Traora et *al.*, 2020).

L'hydroxychloroquine, un dérivé de la 4-aminoquinoline, est également un médicament antipaludique. Elle est mieux tolérée et donc préférée et plus utilisée que la chloroquine comme option thérapeutique pour la COVID-19. *In vitro*, elle a montré une action inhibitrice supérieure à celle de la chloroquine contre le SARS-COV-2 (Traora et *al.*, 2020)

b) Remdesivir

Le Remdesivir a été initialement développé pour le traitement de l'infection par le virus Ebola. Il est considéré comme l'une des options thérapeutiques la plus utilisée contre le SRAS- CoV-2. C'est un nouvel analogue nucléosidique ayant été reconnu comme un antiviral potentiel et prometteur contre de nombreux virus à ARN, y compris le SRAS et le MERS- CoV (Traora et *al.*,2020).

Le Remdesivir est un inhibiteur de l'ARN polymérase, ARN-dépendante virale ayant une activité inhibitrice *in vitro* contre le SRAS-CoV et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). En outre, dans des études menées chez les primates (les singes), le Remdesivir initié 12 heures après l'inoculation du MERS-CoV, a permis de réduire les taux de virus dans les poumons et les lésions pulmonaires (De-Wit et *al.*,2020).

c) Autres traitements antiviraux :

✦ **Lopinavir /ritonavir** : sont des inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du VIH. Ils ont montré une activité virale lors des pandémies récentes SARS-CoV-2. Ces médicaments ont également prouvé leur efficacité *in vitro* contre le coronavirus en inhibant la réplication du virus (Traora et *al.*,2020).

✦ **Umifenovir** : dont le nom commercial est Arbidol, est un médicament antiviral à base d'indole, hydrophobe à large spectre, approuvé comme un inhibiteur de fusion de membranaire en Russie et en Chine pour la prophylaxie et le traitement de la grippe et d'autres infections respiratoires (Hoffmann,2020). Il est capable d'inhiber la réplication du SRAS-CoV-2 à de faibles concentrations, Il peut cibler l'interaction entre la protéine S et l'ACE2 en inhibant la fusion membranaire (Blaising et *al.*,2013)

11.2 Thérapie antibactérienne

Il existe une forte prévalence de surinfections bactériennes chez les patients atteints de COVID-19 qui nécessitent une hospitalisation, principalement chez ceux qui présentent des

comorbidités spécifiques, des complications, un séjour prolongé, une ventilation mécanique et une corticothérapie.

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande l'administration d'antibiotiques en complément d'un traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave (pneumonie étendue, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), y compris les patients atteints de COVID-19. (Uyeki et *al.*,2019)

a) Azithromycine :

Azithromycine est un azalide, une sous classe d'antibiotiques des macrolides à usage pharmaceutique varié, en particulier les maladies inflammatoires respiratoires chronique. Elle utilisés dans le traitement COVID-19 en raison de ses effets immunomodulateurs, en plus de ses effets antimicrobien (Peters et *al.*,1992).

L'azithromycine présente une activité contre le SRAS-CoV-2 in vitro et peut agir à différents moments du cycle viral. Ses propriétés immunomodulatrices comprennent la capacité de réguler négativement la production de cytokines, de maintenir l'intégrité des cellules épithéliales ou de prévenir la fibrose pulmonaire. L'utilisation de l'azithromycine était associée à une mortalité et des jours de ventilation plus faibles pour d'autres infections virales. Ces propriétés peuvent être bénéfiques tout au long de COVID-19. Cependant, les preuves de son utilisation sont rares et de faible qualité. L'azithromycine a été évaluée dans des études observationnelles rétrospectives, principalement en association avec l'hydroxychloroquine, qui n'ont montré aucun bénéfice. Ce macrolide a un profil de sécurité bien connu. Les futurs essais cliniques détermineront le rôle de l'azithromycine dans le COVID-19 (y compris le stade de la maladie où elle offre le plus grand bénéfice et son efficacité en association avec d'autres médicaments) (Martin-Ontiyuelo et *al.*,2020)

11.3 Immunomodulateurs

a) Corticostéroïde

L'utilisation de corticostéroïdes était répandue pendant les flambées de MERS-CoV et SRAS-CoV-1 graves et ils sont maintenant utilisés chez les patients atteints du SRAS-CoV-2 en association avec d'autres traitements (Soto et *al.*, 2020)

Les corticostéroïdes inhibent l'inflammation pulmonaire et diminuent les réponses immunitaires tout en augmentant la clairance de l'agent pathogène (Soto et *al.*, 2020).

b) Tocilizumab

Un anticorps monoclonal spécifique au récepteur de l'interleukine-6 (IL-6), précédemment utilisé pour traiter divers types d'arthrite, notamment la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de libération de cytokines. Il s'est révélé efficace dans le traitement de la COVID-19 sévère en atténuant la tempête de cytokines (Sheppard et *al.*,2017)

12. Utilisation des plantes médicinales pour traiter COVID-19

Trois brevets de médicaments à base de plantes médicinales ont été approuvés pour être étendus pour traiter les symptômes de la COVID-19 (capsules de *Lianhua Qingwen*, granules de *Jinhua Qinggan* et injection de Xuebijing pour des conditions sévères de la maladie). Ces médicaments sont largement utilisés pour traiter le COVID-19 en Chine.

Les utilisateurs de ces plantes soutiennent le fait que les médicaments à base de plantes sont largement utilisés et sûrs, mais la vérité est que toutes les drogues comportent des risques. Certains lots du médicament injectable Xiyanping, ont déjà été rappelés après des rapports d'effets indésirables.

Bien que ces médicaments aient été utilisés en clinique pendant plusieurs années, lorsque nous les appliquons à une nouvelle maladie comme le COVID-19, surtout en combinaison avec d'autres antiviraux, antibiotiques et immunosuppresseurs, la sécurité doit être évaluée avec prudence.

Par ailleurs, le mécanisme moléculaire de base est obscur. Les médicaments à base de plantes contiennent généralement de nombreux ingrédients actifs, et il est important de mieux comprendre quels ingrédients sont fonctionnels et comment ils fonctionnent.

Enfin, certains patients présentant des symptômes grippaux et qui craignent les mesures de quarantaine recourent à l'automédication avec des remèdes à base de plantes évitant d'aller à l'hôpital, entravant les tests, retardant ainsi le bon diagnostic et le bon traitement de la maladie. L'utilisation de médicaments à base de plantes pour traiter COVID-19 devrait être avec prudence (Yang, 2020).



Chapitre 02 : **Le stress oxydatif**

1. Définition du stress oxydant (SO)

Le stress oxydant représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression d'espèces réactives oxygénées (ERO) aussi appelés les radicaux libres (Cheeseman et Salter, 1993). Il est défini comme un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les systèmes de défenses antioxydants, que ce soit par déficit en antioxydants, par suite d'une surproduction de radicaux libres ou une combinaison de ces deux facteurs (**Figure 07**) (Ece et *al.*, 2007). Ce déséquilibre endommage des macromolécules, des cellules, des tissus, des organes et l'organisme dans l'ensemble. Une fois qu'il y a des dégâts à ces macromolécules, leurs fonctions essentielles dans le métabolisme cellulaire sont changées aboutissant à la manifestation de beaucoup de maladies (Kumar et *al.*, 2017).

L'appellation « espèces réactives à l'oxygène » inclut les radicaux libres de l'oxygène proprement dit radical superoxyde (O_2^-), radical hydroxyle (OH), monoxyde d'azote (NO), mais aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tel que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les peroxynitrites ($OONO^-$) (Roberts et *al.*, 2010). Ces espèces sont impliquées dans la régulation des activités cellulaires, signalisation et différenciation cellulaire, activation des voies métaboliques et système immunitaire (Manea et *al.*, 2010).

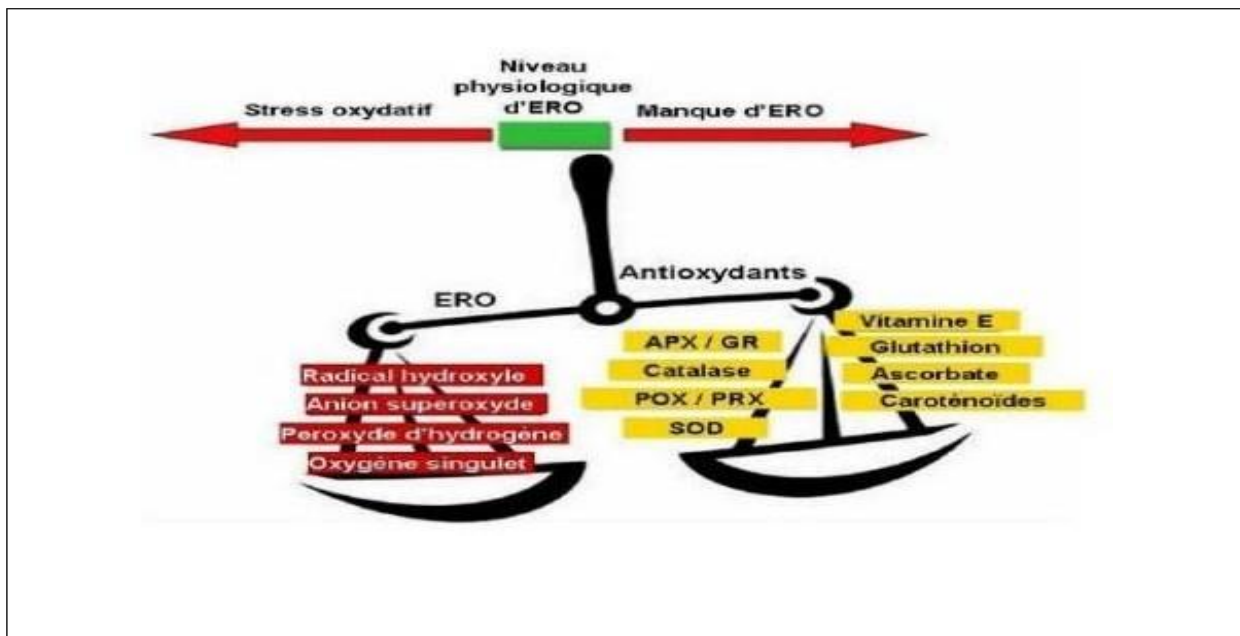


Figure 6 : Schéma de la balance entre les espèces réactives oxygénées (ERO) et les antioxydants ((Pourrut,2008)

2. Les radicaux libres (RL)

2.1 Définition

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié. Extrêmement instable. Ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron (se comportant comme un oxydant), soit en céder un (agissant alors comme un réducteur). Cette première réaction conduit généralement à la formation en chaîne de nouveaux radicaux.

La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité. Cette instabilité rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques (**Tableau 03**) (Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003).

Tableau 3 : Espèces réactives de l'oxygène radicalaire et non radicalaire ((Halliwell, 2006)

ERO (radicalaire)	Formule chimique
Oxygène moléculaire	$^3\text{O}_2$
Dioxygène singulet	$^1\text{O}_2$
Anion superoxyde	O_2^-
Radical hydroxyle	OH
Radical hydroperoxyde	HOO
Radical peroxyde	ROO
Radical alkoxyde	RO
Radical oxyde nitrique	NO
Peroxinitrite	ONOO
ERO (non radicalaire)	Formule chimique
Hydroperoxyde	ROOH
Hypochlorite	ClOH
Ozone	O_3
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2

l'anion superoxyde $O_2\bullet$ et le radical hydroxyle $OH\bullet$, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote $NO\bullet$ (Favier, 2003) ;

- b) Les radicaux libres secondaires (non radicalaires) : Tels peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxydinitrite ($ONOO^-$), qui sont formés par la réaction des radicaux libre primaires sur des composés biochimiques cellulaires (Gueye, 2007 ; Mongens, 2013).
- c) Les espèces actives de l'oxygène : sont des molécules qui ne possédant pas d'électron non apparié mais un fort pouvoir oxydant, car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres : Comme l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (Gueye, 2007).

2.4 Sources de production des radicaux libres

Les êtres humains sont constamment exposés aux radicaux libres. En effet, les sources de radicaux libres sont variées, nous citons : la pollution atmosphérique, la cigarette, le rayonnement UV, les radiations ionisantes, les radiations cosmiques, le métabolisme cellulaire (activité mitochondriale, réactions enzymatiques), l'inflammation et les métaux toxiques (**Figure 09**) (Favier, 2006).



Figure 8 : Les différentes sources de production des radicaux libres (Poiret, 2017)

Le stress oxydant résultera d'une situation où l'organisme ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. Il est potentiellement impliqué dans le développement du vieillissement ou de pathologies associées au vieillissement (maladies

cardio-vasculaires et neuro-dégénératives, cancer, diabète, dégénérescence maculaire, asthme, ...). Comme le montre le **tableau 04**, les sources de stress oxydant peuvent avoir diverses origines endogènes et exogènes. (J. Haleng et *al*)

Tableau 4: Sources de stress oxydant endogènes et oxygènes

Mode de vie
<p>Tabagisme</p> <p>Faible consommation en fruits et légumes</p> <p>Alcool Médicaments</p> <p>Exposition au soleil</p> <p>Exercice intense ou mal géré</p>
Environnement
<p>Pollution</p> <p>Ozone</p> <p>Amiante</p> <p>Radiations</p> <p>Contacts avec des substances cancérogènes</p>
Mécanismes biochimiques
<p>Xanthine-oxydase (ischémie-reperfusion)</p> <p>Inflammation</p> <p>Altération de la fonction endothéliale</p> <p>Surcharge en fer</p> <p>Oxydation de l'hémoglobine</p> <p>Altérations mitochondriales</p> <p>Biosynthèse des prostaglandines</p> <p>Interventions chirurgicales (Circulation extra-corporelle, transplantations)</p>

3. Les antioxydants

3.1 Définition

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme. Ces substances ont pour rôle d'une manière directe ou indirecte, d'empêcher les ERO et ERN d'atteindre les cibles biologiques (acides nucléiques, protéines, lipides...), pouvant aider fortement les mécanismes cellulaires (Bouhadjra, 2011) (**Figure 10**) (You et *al.*, 2003).

Localisation cellulaire des antioxydants (enzym ou non)

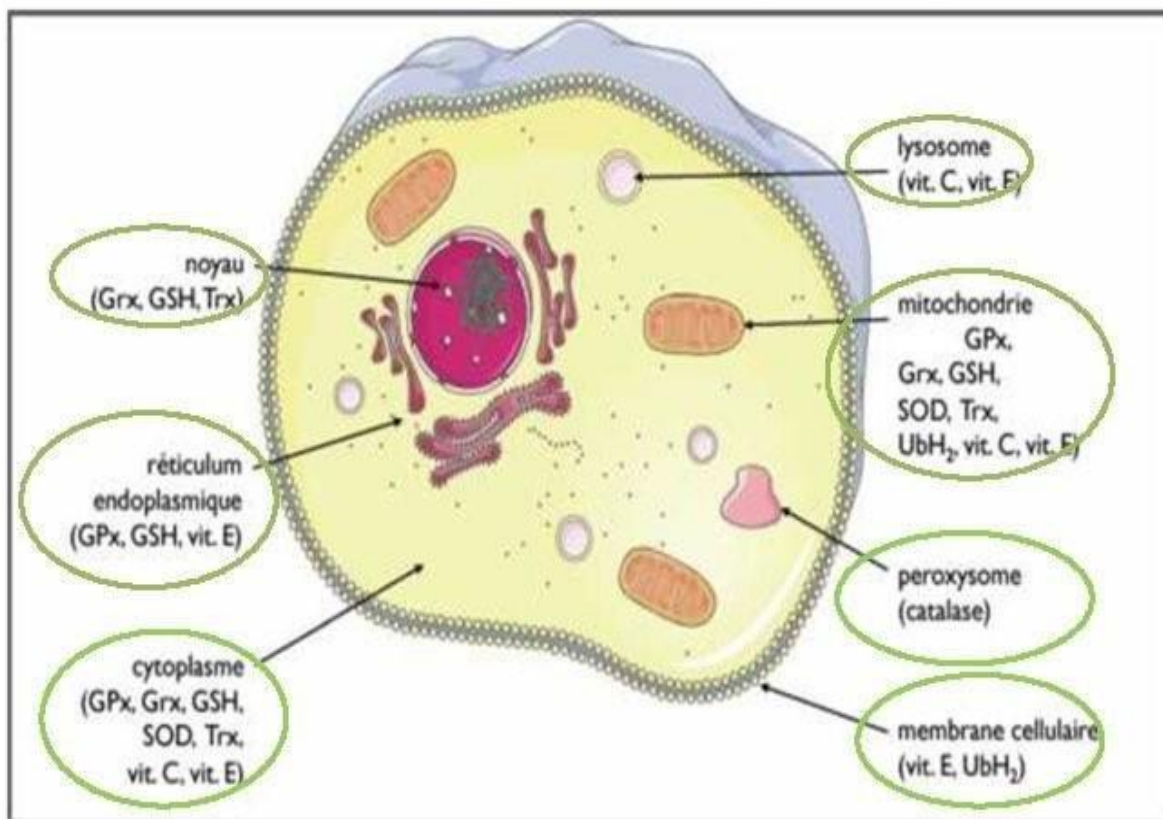


Figure 9 : répartition intracellulaire des systèmes antioxydants (OBAL,2022)

3.2 Mécanisme d'action des antioxydants

Il existe une quantité innombrable d'antioxydants et ceux-ci peuvent être non enzymatiques ou enzymatiques :

3.2.1 Les antioxydants enzymatiques

- a) **Superoxyde Dismutase (SOD)** : Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une action de dismutation. Cette réaction aboutit, à partir de deux molécules superoxydes, à la formation d'une molécule d'oxygène et d'une molécule de peroxyde d'hydrogène (Garrel et *al.*, 2007).
- b) **Catalases (CAT)** : sont des enzymes tétramériques, portant dans chaque unité une molécule d'hème et une molécule de NADPH, Elles catabolisent les peroxydes d'hydrogènes en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (Mates et *al.*, 1999).
- c) **La glutathion peroxydase (GPX)** : C'est est une sélénoprotéines (cinq iso formes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés (Haleng et *al.*, 2007).

3.2.2 Les antioxydants non enzymatiques

- a) **Vitamine E** : C'est un antioxydant liposoluble majeur sous forme d' α -tocophérol. Elle est considérée comme le principal antioxydant attaché à la membrane utilisée par la cellule pour inhiber la peroxydation lipidique (Proyor, 2000). Elle est présente dans tous les organes, à l'exception du cerveau. C'est dans le foie, le cœur, les reins, les pommons, la rate, les muscles squelettiques et le tissu adipeux que son activité est la plus forte (Martini et Seiller, 2006). Elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant (Groussard et *al.*, 2003 et Reichl, 2010 ; Benhamou, 2012).
- b) **Vitamine C (acide ascorbique)** : C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. Elle peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène comme HO \cdot ou O $_2\cdot$ (et leur forme protonée H $_2$ O \cdot) (Gardes-Albert et *al.*, 2003). La vitamine C réduit le radical α - tocophérol qui permet une bonne efficacité de la vitamine E (Gardes-Albert et *al.*, 2003).
- c) **Glutathion (GSH)** : Le glutathion joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation (Stamler et Slivka, 1996). En

situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant résulte principalement de sa fonction de coenzyme des GPx (Gérard-Monnier et Chaudière, 1996).

- d) Flavonoïdes :** Ils peuvent agir de différentes façons dans les processus de régulation du stress oxydant par capture directe des espèces réactives de l'oxygène, par chélation de métaux de transition comme le fer, le cuivre ou par inhibition de l'activité de certains enzymes responsables de la production des espèces réactives de l'oxygène comme la xanthine oxydase (Lahouel et *al.*, 2006).
- e) Polyphénols :** Les polyphénols sont des antioxydants qui sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyl, superoxyde et peroxy. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Delattre et *al.*, 2005).

Le tableau 05 résume les principaux antioxydants enzymatiques et non enzymatiques et leurs modes d'action

Tableau 5 : Modes d'action des Principaux antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (Bouhadjra,2011)

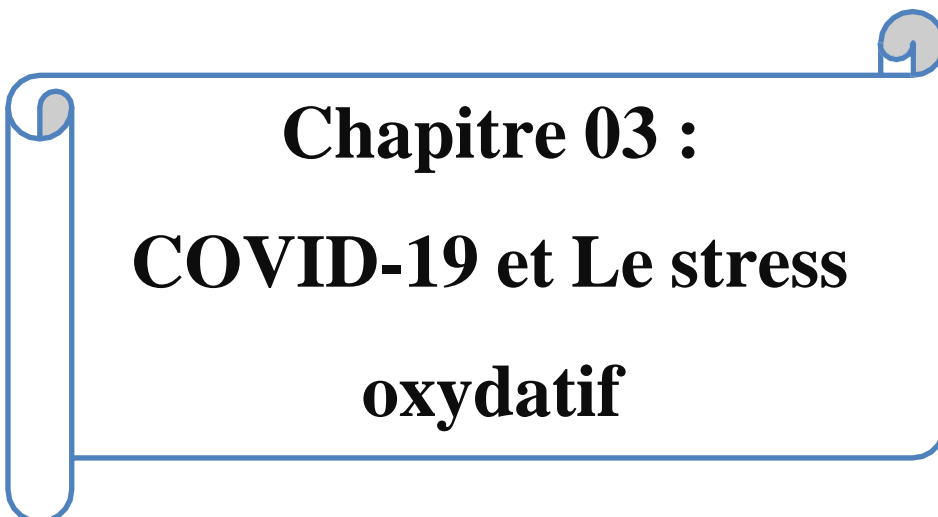
	Nature	Mode d'action :
Défense enzymatique	Superoxyde dismutase (SOD)	Accélère la dismutation de l'anion superoxyde
	Catalase (CAT)	Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde
	La glutathion peroxydase (GPX)	Action réductrice sur H ₂ O ₂ et les hydro peroxydes
Défense non enzymatique	Vitamine E	C'est un protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique
	Vitamine C	Piéger des radicaux libres
	Glutathion (GSH)	L'élimination du H ₂ O ₂ et des LOOH
	Flavonoïdes	Piéger des radicaux libres
	Polyphénols	Inhiber la peroxydation lipidique

4. Stress oxydant et pathologies humaines

Le stress oxydatif est une condition anormale qui survient parfois lorsque nos cellules ou l'un de nos tissus sont soumis à la production de radicaux libres oxygénés endogènes ou exogènes qui dépassent leurs capacités antioxydantes. L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très nocif pour les macromolécules de base de nos cellules, provoquant une expression anormale des gènes et des récepteurs membranaires, une prolifération ou la mort cellulaire, des troubles immunitaires, des mutations, des dépôts de protéines ou de lipofuscine dans les tissus.

Dans certaines maladies graves, notamment celles liées au vieillissement, le stress oxydatif est le premier déclencheur. C'est le cas du cancer, des maladies oculaires (cataractes et dégénérescence maculaire), des maladies neurodégénératives (ataxies, sclérose latérale, maladie d'Alzheimer) (Favier, 2006).

La sclérose latérale amyotrophique familiale est l'exemple le plus démonstratif, puisque cette maladie génétique est due à un défaut sur le gène de l'enzyme antioxydant superoxyde dismutase. Dans de nombreuses autres maladies, le stress oxydant est secondaire à l'établissement de la pathologie, mais participe à ses complications immunitaires ou vasculaires. C'est le cas de maladies infectieuses comme le sida ou le choc septique, le diabète, la maladie de Parkinson ou l'insuffisance rénale. Il semble donc important de tester l'effet thérapeutique des molécules antioxydantes naturelles ou de synthèse qui peuvent agir dans la prévention des maladies dégénératives à la condition d'être apportées très tôt avant l'apparition de mécanismes induits irréversibles, et à doses modérées car la production basale de radicaux libres est indispensable à de nombreuses fonctions et ne doit pas être supprimée. (Favier, 2006).



Chapitre 03 :
COVID-19 et Le stress
oxydatif

La pathogénèse de la nouvelle infection à coronavirus COVID-19 est activement étudiée dans le monde entier. Le COVID-19, causé par le SRAS-CoV-2, est une maladie complexe dans laquelle l'interaction du virus avec les cellules cibles, le rôle du système immunitaire et la réponse systémique de l'organisme à ces événements sont étroitement liés. De nombreuses infections virales respiratoires, dont le COVID-19, entraînent la mort des cellules infectées, l'activation des réponses immunitaires innées et la sécrétion de cytokines inflammatoires. Tous ces processus sont impliqués dans le développement du stress oxydatif, qui contribue manière significative à la pathogénèse des infections virales.

1. Association du stress oxydatif à la gravité du SARS-Cov-2 :

Le stress oxydatif est un facteur important entraînant des changements métaboliques et physiologiques et diverses maladies dans le corps. L'attaque COVID-19 déclenche une réponse inflammatoire qui libère les cytokines pro-inflammatoires caractéristiques des lésions pulmonaires aiguës. Des études ont montré une énorme collaboration entre les composants pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans différentes maladies pulmonaires, y compris l'infection à coronavirus.

Dans le cadre préclinique, il existe des preuves solides que la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène et de faible système de défense antioxydant joue un rôle majeur dans la pathogénèse de l'infection à coronavirus et la progression et la gravité des maladies respiratoires. Certains auteurs suggèrent que le développement de lésion pulmonaire sévère chez les patients infectés dépend de l'activation de la « machinerie » du stress oxydatif. De son côté, il se lie à l'immunité innée et active des facteurs de transcription, comme NF- κ B, entraînant une augmentation de la réponse pro-inflammatoire de l'hôte (Proux.,2020)

Les patients atteints de COVID-19 ont un risque plus élevé de développer des réponses inflammatoires associées à des maladies respiratoires graves, voire mortelles. L'inflammation pulmonaire, la fièvre et la fibrose sont des symptômes du COVID-19 précédés par une cytokine pro-inflammatoire. Le stress oxydatif affecte les mécanismes de réparation et le système de contrôle immunitaire. (Proux., 2020).

2. Comment le COVID-19 peut induire un stress oxydatif :

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

A ce jour, il existe trois hypothèses suggérées :

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

Ensuite, il existe des preuves expérimentales qui montre que le complexe SARS-CoV2-protéine S d'IgG de COVID19 induit une réponse super-inflammatoire dans les macrophages. L'activité anti- inflammatoire excessive de ce complexe immun est associée à une glycosylation altérée dans le récepteur Fc (Fragment cristallisable) des IgG. (Hoepel, 2020)

Finalement, il a été montré que le SARSCoV2 pouvait infecter efficacement les monocytes et stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires IL1 β , IL6 et TNF (Benaissa et Aissaoui, 2021).

La production massive de mtROS favorise la réplication du virus et l'activation des monocytes. Cependant, les scientifiques ne savent pas encore à quel point le stress oxydatif est important dans les macrophages des patients COVID-19 (Chernyak et al., 2020).

La protéine S à la surface du virus lie le virus à la cellule hôte en formant un homotrimère qui adhère au sommet du virus, accélérant ainsi la liaison de l'enzyme ACE2 des cellules des voies respiratoires inférieures au virus encapsulé (Bach et al., 2020). Le virus peut stimuler la dérégulation des cellules épithéliales en réduisant la présence de récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les membranes des cellules épithéliales (Benaissa et Aissaoui, 2021).

✦ **Effet de l'ACE2 :**

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle important dans les processus neuro-immunitaires impliqués dans les troubles de l'humeur et l'anxiété. Le virus SARS-CoV-2 utilise ACE2 comme récepteur viral pour pénétrer dans les cellules, réduisant sa disponibilité en se fixant au récepteur ACE2 via sa protéine S. Cependant, la diminution de la disponibilité du récepteur ACE2 (ACE2-R) affecte l'axe de stress hypothalamo-hypophyséo-surrénalien (HHS), entraînant une diminution des mécanismes en aval de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) dans l'hypothalamus, entraînant une réduction de la production de glucose des corticostéroïdes, limitant ainsi la réponse au stress (**Figure 10**). Par ailleurs, le récepteur de l'ACE2 stimule au niveau périphérique la voie sympathique, activant ainsi les surrénales et la production de glucocorticoïdes (**figure 10**). Par ses effets sur l'ACE2 et sur l'axe HHS, le SARS-CoV-2 favoriserait le développement de troubles psychiatriques à la phase aiguë de l'infection. Ce mécanisme pourrait être impliqué aussi dans les symptômes du COVID long, si la persistance virale venait à être confirmée au niveau du système nerveux centrale (SNC) (Shovlin et Vizcaychipi, 2020).

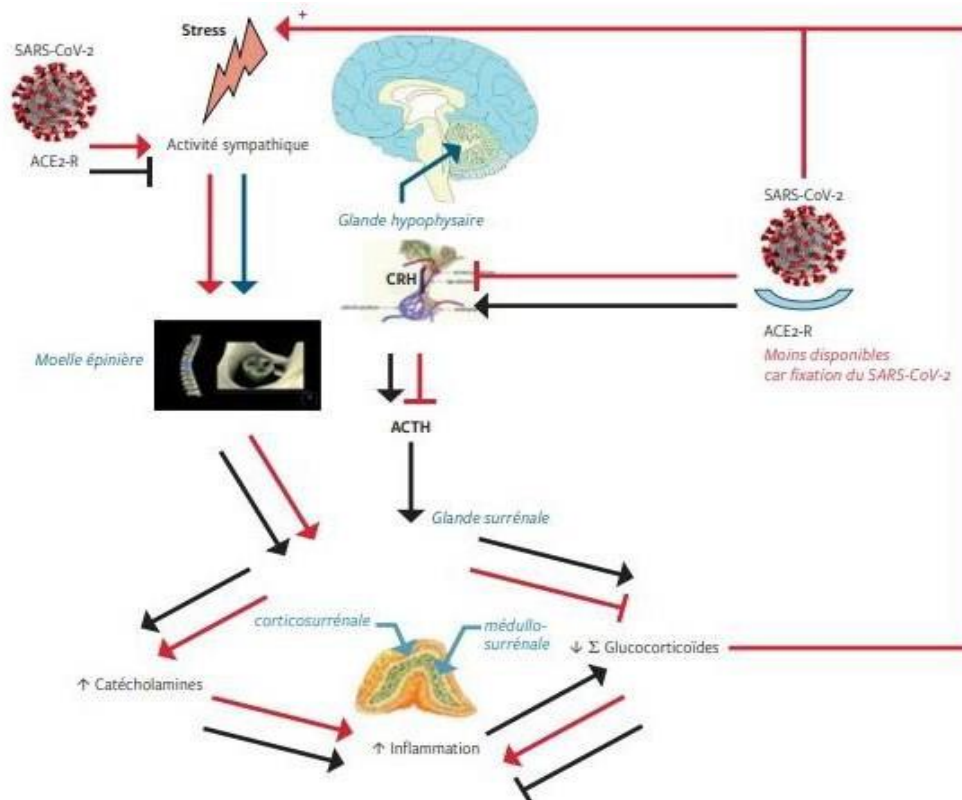


Figure 10 : Cascade stress inflammation et SARS-Cov-2 (Benzakour et al., 2021)

La figure illustre les effets possibles de l'infection par le SARS-CoV-2 sur la cascade stress-inflammation. ↑: augmentation ; ↓: diminution ; ACE2-R : récepteur de l'ACE2 ; ACTH : adrénocorticotrophine ; CRH : Corticotropin Releasing Hormone (Benzakour et al.,2021)

3. Association du SRAS-CoV-2 au stress oxydatif et au processus inflammatoire :

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (RNS) sont augmentées dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques, les lésions pulmonaires aiguës (Acute Lung Injury (ALI)) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces événements sont associés à une augmentation de la libération de médiateurs pro- inflammatoires tels que l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α par les cellules épithéliales bronchiques et les macrophages alvéolaires, qui peuvent alors activer les neutrophiles et les macrophages, entraînant la destruction de la paroi alvéolaire et l'effondrement des petites voies respiratoires. Ces changements induisent des lésions endothéliales, une hyperperméabilité capillaire pulmonaire et un œdème pulmonaire, entraînant une aggravation des échanges gazeux pulmonaires. La production et la libération de superoxyde (O_2^-) et de peroxynitrite ($ONOO^-$) sont augmentées par différentes voies dans différents modèles expérimentaux et chez l'homme présentant un choc septique sévère, entraînant une insuffisance pulmonaire, cardiaque, cérébrale et hépatique. Malgré des données cliniques limitées, un choc septique modéré et sévère survient dans de nombreuses maladies virales telles que le SRAS-CoV, qui augmente la production de ROS et de RNS. La surproduction de ces molécules est associée à l'expression de l'iNOS (oxyde nitrique synthase induite), de la NADP oxydase (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), de la cyclooxygénase 2 et de la xanthine oxydase. De plus, O_2^- et $ONOO^-$ sont impliqués dans la production d'interleukines pro-inflammatoires en tant que médiateurs importants, qui interfèrent avec la respiration mitochondriale, car un dysfonctionnement mitochondrial est souvent induit dans le cadre d'un choc septique. Par conséquent, la thérapie antioxydante peut être un moyen d'éviter l'inflammation excessive associée à un statut oxydatif de fond élevé chez les patients COVID-19 (Soto et al.,2020).

4. Stress oxydatif, piège extracellulaire de neutrophiles (Net) et suppression des lymphocytes T :

Il y a de plus en plus de preuves que le système immunitaire est sous-réactif au SRAS-CoV-2, entraînant des lésions organiques et la létalité. La production massive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) conduisant au stress oxydatif est une cause majeure de lésions tissulaires locales ou systémiques dans les cas graves de COVID-19. Il augmente la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) et inhibe le bras adaptatif du système immunitaire, les cellules T nécessaires pour tuer les cellules infectées par le virus. Cela crée un cercle vicieux qui empêche les réponses immunitaires spécifiques contre le SARS-CoV-2. Le rôle critique

du stress oxydatif dans la pathogenèse du COVID-19 sévère implique que le système ROS peut être équilibré par des antioxydants tels que la vitamine C ou la N-acétylcystéine (NAC) et/ou en antagonisant la production de ROS par les cellules des systèmes phagocytaires mononucléaires (MPS), et les neutrophiles et/ou en bloquant le TNF- α peuvent empêcher le COVID-19 de devenir grave. (Gunther et al.,2020)

5. Mécanisme et cibles thérapeutiques de la dysfonction endothéliale, inflammation et stress oxydatif dans le COVID-19 :

Plusieurs études ont examiné les mécanismes sous-jacents des lésions pulmonaires graves associées à l'infection par le SRAS-CoV-2 et ont révélé que l'insuffisance respiratoire associée au COVID-19 est la conséquence non seulement du syndrome de détresse respiratoire aiguë, mais également d'une atteinte macro et microvasculaire. De nouvelles observations montrent que le COVID-19 est une maladie endothéliale et que l'endothéliopathie qui en résulte est responsable de l'inflammation, de la tempête de cytokines, du stress oxydatif et de la coagulopathie (Fodor et al., 2021).

6. Renforcement du système immunitaire et réduction de l'inflammation et du stress oxydatif grâce à l'alimentation et à la nutrition pendant la crise du COVID-19 :

Au cours de la pandémie actuelle de SRAS-CoV2, l'importance d'une alimentation équilibrée, comprenant la bonne quantité d'antioxydants pour maintenir le système immunitaire, est devenue de plus en plus importante. L'épidémie a entraîné une augmentation du stress, de l'anxiété et de la dépression, qui sont influencés par l'alimentation et le mode de vie (Igor et al., 2021). Un apport adéquat en protéines est essentiel pour une production optimale d'anticorps. De faibles niveaux de micronutriments tels que la vitamine A ou le zinc sont associés à un risque accru d'infection. Souvent, un mauvais état nutritionnel est associé à une inflammation et à un stress oxydatif, qui à leur tour affectent le système immunitaire. Les composants alimentaires ayant une capacité anti-inflammatoire et antioxydante particulièrement élevée comprennent la vitamine C, la vitamine E et des composés phytochimiques tels que les caroténoïdes et les polyphénols. Certains d'entre eux peuvent interagir avec des facteurs de transcription tels que NF- κ B et Nrf-2, qui sont associés respectivement à des effets anti-inflammatoires et antioxydants. En particulier, la vitamine D peut perturber l'infection des cellules virales en interagissant avec le récepteur d'entrée cellulaire (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), ACE2 (Iddir et al.,2020).

7. Implication du stress oxydatif et rôle potentiel du dysfonctionnement mitochondrial dans le COVID : effet thérapeutique de la vitamine D :

Des preuves récentes suggèrent que les rôles mécanistes des mitochondries et de la vitamine D dans le développement mitochondrial contribuent au maintien de l'homéostasie cellulaire, dont le découplage est impliqué dans des conditions pathologiques. La vitamine D peut normaliser la dynamique mitochondriale, améliorant ainsi le stress oxydatif, le statut pro- inflammatoire et la production de cytokines. Par contre, une carence en vitamine D peut être associée à un risque élevé de COVID-19. De plus, la vitamine D réduit l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et, par conséquent, diminue la génération de ROS et améliore le pronostic de l'infection par le SRAS-CoV-2. Les preuves suggèrent d'augmenter les niveaux de la vitamine D, en particulier des personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires qui prédisposent aux conséquences mortelles de l'infection par le SRAS- CoV-2 (Las Heras et al.,2020).

8. Le rôle émergent de la vitamine C dans la prévention et le traitement du COVID-19 :

Des études ont montré que les patients atteints de pneumonie et de septicémie ont un faible statut en vitamine C et des niveaux élevés de stress oxydatif. Les patients gravement malades atteints de septicémie nécessitent une injection intraveineuse, ce qui, selon certaines études, pourrait réduire la mortalité.

Les vitamines ont des fonctions physiologiques pléiotropes, dont beaucoup sont associées au COVID-19. Il s'agit notamment de ses fonctions antioxydantes, anti-inflammatoires, antithrombotiques et immunomodulatrices. Il existe actuellement un certain nombre d'essais contrôlés randomisés (ECR) enregistrés dans le monde qui évaluent la monothérapie intraveineuse à la vitamine C chez les patients du COVID-19 (Car ; Row ,2020)



Conclusion

En conclusion, les découvertes et les rapports actuels suggèrent que le stress oxydatif peut jouer un rôle important dans les infections virales en particulier le SRAS-CoV-2 et autres infections à coronavirus. La production massive de ROS conduira à l'immunité humaine, augmentant ainsi la sensibilité aux infections virales. La pression d'oxydation affecte les mécanismes de répartition et les systèmes de contrôle immunitaires, c'est un évènement principal de la réponse inflammatoire. Cela nous permet également d'en conclure que le stress oxydatif était un facteur majeur augmentant la sévérité du COVID-19, vulnérabilité du système antioxydant, notamment dans les maladies chroniques. La supplémentation en antioxydants est une stratégie recommandée au traitement du COVID-19.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

A

- ❖ Adriana, F., Brandusa, T., Cezar ,L ., Olga H, O., Andrada L, L ., Cristina, B., Patricia, H ., Adela, S,T., Ramona, S ., Romana, V ., Angela, C.(2021). Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19 Mechanisms and Therapeutic Targets
- ❖ Ahmed H H, B., Badraddin M H Al-Hadiya , Ahmed A A,E. Azithromycin (2014) ;39 :1-40.
- ❖ Ait Yahia, L ; Zemmoura, H.D. (2014). Etude de l'effet d'un stress oxydatif et le système défensif enzymatique chez le blé dur (*Triticum durum* Desf.) ; (mémoire de master) à Université Constantine 1
- ❖ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAM. (2022). Figures of COVID-19
- ❖ Anitra C Carr , Sam Rowe.Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M., &Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186
- ❖ Alain,H. La PCR en temps reel : principes et applications. (2002). *Reviews in Biology and Biotechnology* Vol.2, No 2, pp.2-11 By the Moroccan Society of Biology in Canada.

B

- ❖ Benaissa,A, Aissaoui.M; (2021). Evaluation du stress oxydant chez les patients atteints de Covid-19 ; (mémoire de master) à Université Abou Bekr Belkaid
- ❖ Benourad, D. (2018). Influence de différentes méthodes d'extraction sur le rendement, la composition chimique et l'activité antioxydante des extraits de zingiber officinale (Formes fraîche & sèche) ; (mémoire de master) à Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.
- ❖ BENZAKOUR, L., ASSAL, Frédéric, PERON, Julie, A. (2021). Covid long neuropsychologique : origine neurologique ou psychiatrique, *Revue médicale suisse*, vol. 17, no. 736, p. 822-826
- ❖ Bernd, S; K, Christian, H; Bruno, G; Georges, M. (17 Mai 2020). COVID Reference Édition 2020.3;

- ❖ Bianza, M; Bakadia, B, Oscar Ode Boni, A, Ahmed; Q, Ahmed, and G, Yang.(2021) The impact of oxidative damage induced by the environmental stressors on Covid-19
- ❖ BOUZIDI, B. (2020). Enquête de la séro- prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi
- ❖ Brandon, M, UraKova, N, Eric J. Snider & Elizabeth A. (2022). Campbell Nature Reviews Molecular Cell Biology volume 23, p.21–39
- ❖ Béguel, J. (2022). Étude de la capacité antioxydante en lien avec la reproduction chez l’huître creuse *Crassostrea gigas*. Université de Bretagne occidentale - Brest
- ❖ Blaising,J. L Lévy, P. J Polyak, S. M, Stanifer, S, Boulant, E, I, Pécheur. (2013). The synthetic antiviral drug Arbidol

C

- ❖ Camille, M et Mireille, S. Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. Volume 27, Number 4, Avril 2011, Med Sci (Paris) 2011 ; 27 : 405–412. Université Lyon 1
- ❖ Chernyak B, V; Popova E, N; Prikhodko A, S; Grebenshikov O, A; Zinovkina L, A; Zinovkina R, A. (2020). COVID-19 and Stress oxidative. *Biochemistry (Mosc)*,85(12):1543-1553
- ❖ Clémentine, P (2013). Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l’uranium après exposition chronique. (Thèse de doctorat) à Université PARIS-SUD 11

D

- ❖ D H Peters , H A Friedel, D McTavish.(1992). *Azithromycin* ;44(5) :750-99.
- ❖ David W. Eyre, D.Phil ., Donald,T,. Mark, P., David Chapman, Tom Fowler, Koen B. Pouwels, A. Sarah Walker, and Tim E.A., (2022). *Peto. Effect of COVID-19*
- ❖ DROUAZ, S., & KADRI, S. (2020). Etude descriptive de la situation actuelle de COVID-19 à M'sila. Université MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- ❖ Daniel Echverria-Esnal; Clara Martin-ontiyuelo; Maria Eugenia Navarreta-Rouco,Marta De-Antonio Cusco,Olivia Ferrandez,Juan Pablo Horcajada & Santiago Grau.(2020). *Azithromycin in the treatment of COVID-19*, page147-163

- ❖ Danie Poiret 07/04/2017 ; Compléments alimentaires, Dossier santé, huiles essentielles, huiles thérapeutiques, nutrition santé, remèdes naturels, antioxydants

E

- ❖ E, de Wit., F, Feldmann., J, Cronin., R, Jordan., A, Okumura., T, Thomas., D, Scott., T, Cihlar., H, Feldmann. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir

F

- ❖ Favier A. (Novembre-décembre2003). Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. Laboratoire Lésions des acides nucléiques, Centre d'Étude Nucléaire de Grenoble,
- ❖ Favier A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 64, N° 6, 2006, P. 390-396

G

- ❖ G, Ck Mak., P,Kc Cheng., S, Sy Lau., K, Ky Wong., C S Lau., E, Tk Lam., R, Cw Chan., D, Nc Tsang. (2020). Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus
- ❖ G, Schönrich., M, J Raftery., Y, Samstag. (2020). Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression
- ❖ Gómez-Ríos, D; Víctor A. López-Agudelo, Ramírez-Malule, H. (2020). Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 10(05), pp 001-009

H

- ❖ Haleng,J, J. Pincemail, J.O. Defraigne, C. Charlier, J.P. Chapelle. Rev Med Liege (2007). Le stress oxydant
- ❖ Hélène Proux,(2020). Le stress oxydatif est associé à la gravité du SARS-Cov-2 (Covid-19)
- ❖ HOCINE, F. M ; GORINE, M.A. (2017). Evaluation de l'exposition au Plomb et Cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/anti oxydant chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage ; (mémoire de master) à Université ABOU BEKR BELKAID – TLEMEN
- ❖ Hongzhou Lu, 2020Volume 14 Issue 1 Pages 69 71; Drug treatment options for the new Coronavirus

- ❖ Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir (2020). Méthodes diagnostic du COVID-19
- ❖ Jean-Marie Reimund December (2002). Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques Volume 16, Pages 275-284

K

- ❖ Kara Mostefa, S. (2015), (mémoire de master) Etude In vitro de l'activité antioxydante et antiradicalaire de l'extrait méthanolique du Zingiber officinale. Université des frères Mentouri-Constantin
- ❖ Kopel Hemant Goyal, J. MD. A, Perisettic. (2020). Inflammatory bowel disease amid the Covid-19 pandemic, impact, management strategies, and lessons learned. Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, page 63-72

L

- ❖ L, Grzelak, S, Temmam, C, Planchais, C, Demeret, L, Tondeur, C, Huon, F, Guivel-Benhassine, I, Staropoli, M, Chazal, J, Dufloo, D, Planas, J, Buchrieser, M, Michael Rajah, R, Robinot, F, Porrot, M, Albert, Kuang-Yu, C, B, Crescenzo- Chaigne, F, Donati, F, Anna, P, Souque, M, Gransagne, J, Bellalou, M, Nowakowski, M, Backovic, L, Bouadma, L, Le Fevre, Q, Le Hingrat, Diane Descamps , Annabelle Pourbaix . (2020); A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations; 12(559)
- ❖ Lapierre, A ; Fontaine, G ; Tremblay, P, L ; M, A ; Cadotte, M et Desjardins, M. (2020). La maladie à Coronavirus (COVID-19). Vol. 1, No 1 – Printemps 2020
- ❖ Lindsey R. Baden, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, M.D., Karen Kotloff, M.D., Sharon Frey, M.D., Rick Novak, M.D., David Diemert, M.D., Stephen A. Spector, M.D., Nadine Roupheal, M.D., C. Buddy Creech, M.D., John McGettigan, M.D., Shishir Khetan, M.D., et al., (2021). Efficacy and safety of the ARNm-SARS-CoV-2vaccine ;384(5) :403-416

M

- ❖ M, CheolChang, J, Hur, D, Park,(2020). Interpreting the COVID-19 test results
- ❖ M, Ciotti, Massimo Ciccozzi, M, Pieri, S, Bernardini. (2022). The COVID-19 pandemic ;59(1) :66-75.

- ❖ M, Eduarda Dama Mingoti, A, Gollo Bertollo, J, Leão Batista, Simões, G, Rossi Francisco, M, Dulce Bagatini, Z, Maria Ignácio. (2022). Journal of molecular Neuroscience Volume 72, page 1166-1181
- ❖ M, Elena Soto, V, Guarner-Lans, E, Soria-Castro, L, Manzano Pech, I, Pérez-Torres. (2020); Antioxidant therapy 56(8): 386
- ❖ M, Gavriatopoulou, I, Ntanasis-Stathopoulos, E, Korompoki, D, Fotiou, M, Migkou, Ioannis-Georgios Tzanninis, T, Psaltopoulou, E, Kastritis, E, Terpos, M, A Dimopoulos (2021); Emerging treatment strategies for COVID-19; 21(2):167-179
- ❖ M, Iddir, A, Brito, G, Dingeo, S, Sosa Fernandez Del Campo, H, Samouda, M, R La Frano, T, Bohn. (2020). Consideration during the COVID-19; 12(6):1562.
- ❖ M, J Vincent, E, Bergeron, S, Benjannet, B, R Erickson, P, E Rollin, T, G Ksiazek, N, G Seidah, and Stuart T Nichol. (2005); Chloroquine is a potential inhibitor for COVID-19
- ❖ M, Sheppard, F, Laskou, P, Stapleton, S, Hadavi, B, Dasgupta. (2017); Tocilizumab; 13(9):1972-1988.
- ❖ Marcela.P Vizcaychipi; Claire. L. Shoylin; Alex Mc Carthy; Andrew Godfrey; Sheena Patel; Pallay.L.Shah; Michelle Hayes; Richard T. Keays; Iain Beveridge; Gary Davies. (2020). Increase in COVID-19 inpatient survival following detection of Thromboembolic and Cytokine storm risk from the point of admission to hospital by a near real time Traffic-light System; 24(5):412-421

N

- ❖ N, de Las Heras, V, Margarita Martín Giménez, L, Ferder, W, Manucha, V, Lahera, (2020). Implication of Stress oxydatif; 9(9):897.
- ❖ Nour Elhouda, B et Selma, A; (2019). Etude de l'effet hépato-préventif de l'extrait aqueux d'Astragalus gombiformis Pomel. Contre la toxicité induite par la Doxorubicine; (mémoire de master) à Université Mohamed Khider de Biskra

P

- ❖ P, Loubet, D, Bouzid. M, P, Debray. B, Visseaux (2022). Place des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës; Volume 1, Pages 34-41
- ❖ P, Seksik (2020). Infection à SARS-CoV-2

- ❖ Pozzetto. B ; Delolme.M; Rigail.J; Lleres-Vadeboin.M; Verhoeven.P; Grattard.F; Labetouler.R; Gonzalo.S; Bourlet.T; Pillet.S. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. Revue de Biologie Médicale - MARS-AVRIL 2021

R

- ❖ R, Rahbari,. N, Moradi,. M, Abdi.(2021). RT-PCR for SARS-CoV-2; Volume 516, May 2021, Pages 1-7
- ❖ Redha, A. M. (2020). Etude épidémiologique de l'efficacité des différents traitements utilisés contre le Coronavirus (COVID-19).

S

- ❖ SALHI Imane (2018). Etude de l'activité biologique de la plante médicinale Astragalus gombo et quelques paramètres de stress oxydatif induite par le métribuzine chez des rattes de type Wistar albinos ; (mémoire de master) à l'université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED Faculté des Sciences
- ❖ Sies, H. (1986) Biochemistry of oxidative stress. Angewandte Chemie International Edition in English; oxidative stress and human health

T

- ❖ TIGHIOUARET, F.Z; Kaouther, S.H. (2019). Etude de l'effet de l'oxyde de manganèse sur la viabilité cellulaire des globules rouges humaines et le rôle de Globularia alypum et Juniperus oxycedrus ; mémoire de master à Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A.
- ❖ T, M Uyeki,. H, H Bernstein,. J, S Bradley,. J, A Englund,. T, M File,. A, M Fry,. S, Gravenstein,. F, G Hayden,. S, A Harper,. J, Mark Hirshon,. M, G Ison,. B, Lynn Johnston,. S, L Knight,. A, McGeer,. L, E Riley,. C, R Wolfe,. P, E Alexander,. A, T Pavia; (2019). Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis 68(6) :895-902
- ❖ Trujillo-Mayol, I. Guerra-Valle, M. Casas-Forero, N. Madalena C Sobral, M. O,Viegas,. J, Alarcón-Enos,. I, Mplvo Ferreira,. O, Pinho. 2021. Wastern dieterty pattern antioxidant intakes and oxidative stress

V

- ❖ Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Cornovairus humains (HCov), Pathol Biol (Paris) 2009 Mar;57(2):149- 60.

W

- ❖ Wendling, J. Saulnier, A. Sabatier, J. (2021). COVID-19: is the oral transmission route during shared meals and drinks credible pages: 213-23

Z

- ❖ Zafferani, M. et al. (2020). Amilorides inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro by targeting RNA structure

