

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ibn Khaldoun–Tiaret–
Faculté Sciences de la Nature et de la Vie
Département Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master académique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Présenté par :

BENOMRANE IHAB ABDELBASSET

BOUCHOUL IBRAHIM

GHAILANI ILYES

Thème

*Statut oxydant /Antioxydant De l'Erythrocyte
chez des Patients Guéris de COVID-19*

Soutenu le 14/07/2021

Jury:

Président : M^r BENCHOHRA MOKHTAR

Encadrante : M^{lle} MEZOUAR DJAMILA

Examinatrice : M^r YAZIT SIDI MOHAMMED

Grade :

Maitre de Conférences A

Maitre Conférence B

Maitre Conférence B

Année universitaire 2020-2021

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant, le miséricordieux, de nous avoir donné le courage, la force, la santé et la persistance et de nous Avoir permis de finaliser ce travail.

*On commence par exprimer notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements à notre encadreur **DR. MEZOUAR DJAMILA** qui nous honorés en acceptant de diriger ce travail, on la remercie également pour ses encouragements et ses précieux conseils*

*Nos chaleureux remerciements vont à Monsieur **BENCHOHRA MOKHTAR** et Monsieur **YAZIT SIDI MOHAMMED** pour l'honneur d'accepter de juger ce mémoire.*

*Sans oublier d'adresser nos remerciements aux **DR.TAIBI KHALED** et les ingénieurs de laboratoire de biochimie **BETTEFAL ABDELHAMID, BENSATAL KARIMA** et **BENCHENTOUF KHADIJA,***

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

En guise de reconnaissance envers mon DIEU

LE Tout puissant.

*Je dédie ce modeste travail à mes chers
parents,*

*Ma mère **Toria** et mon père **Saad** pour leurs
Sacrifices et leur soutien tout au long de mes
études*

A mes sœurs et mes frères.

*A toute la famille **BENOMRANE***

A Mon binôme IBRAHIM et trinôme ILYES

*A mes amis que j'ai vécus avec eux des beaux
Moments au cours de mon parcours.*

*A mes amis et mes collègues de la promotion
Biologie Moléculaire et Cellulaire*

*A Tous ceux qui ont fait un bout de chemin
avec moi, amis d'un jour ou d'une vie*

Dédicaces

La plus belle créature que dieu a créé sur terre....cette source de tendresse, de patience et de générosité ...Ma mère !

A mon père, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit Pour mon éducation et mon bien être Repose en paix, j'espère que tu es fier de moi.

A mes sœurs Nour el Houda et Sara et mes frères Salah amine, Yassine, Hamza, Mohamed, Mustapha

*A Toute la famille **BOUCHOUL***

A Mon binôme Ihab et trinôme Ilyess

A mes amis :«Hadjadj Med»« Abbas Med lamine» « Abdou jsk » «Samir » « Amel » « yaya » « Amina » « kadi zitouni »

A mes amis et mes collègues de la promotion Biologie Moléculaire et Cellulaire

IBRAHIM

Dédicaces

Quand il y a la soif d'apprendre Tout vient à point à qui sait attendre.

*Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui m'ont encouragé et m'ont aidé
Moralelement et matériellement :*

*Aux deux êtres les plus chers au monde qui ont souffert nuit et jour Pour nous couvrir de leur amour : **mes parents.***

A ma chère binôme : Brahim et trinôme Ihab

A mes frères et sœurs.

*A Toute la famille **GHAILANI***

A ma famille, mes proches et à ceux qui m'ont donné de l'amour et de la vivacité.

A tous mes amis spécialement Safaa Nasreddine.

A tous qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

A tous et toutes, ceux que j'aime.

ملخص

الهدف من دراستنا هو تحديد ظروف عدوى كوفيد-19 وفترة ما بعد الشفاء لدى المشاركين الطوعيين وكذلك أي شذائد قد تكون موجودة. في الوقت نفسه، كنا نهدف إلى تحديد مؤشرات الدم (البلازما وكريات الدم الحمراء) لحالة الأكسدة / مضادات الأكسدة فيتامين ج ، مالونالديهيد (MDA)، نشاط الكاتالاز (وكذلك المعلمات البيوكيميائية) الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، اليوريا، الكرياتينين، حمض البوليك ، أنزيمات الكبد (TGP, TGO) ، إجمالي بروتينات البلازما وكريات الدم الحمراء في الأشخاص الذين تعافوا من كوفيد-19 مقارنة بالأشخاص الذين لم يصابوا بها ؛ يعتبرون ضوابط.

لقد أجرينا دراسة وبائية وصفية بفضل مسح مجهولة، الهدف منه جمع المعلومات عن الأشخاص الذين تعافوا (الخصائص الديموغرافية، والقياسية البشرية، والاجتماعية والاقتصادية، والمؤشرات الصحية). من ناحية أخرى، يتم أخذ عينات الدم من ثنية الكوع لتحديد علامات البلازما وكريات الدم الحمراء المختلفة في الحالات والضوابط.

تظهر نتائجنا أن فصيلة الدم الأكثر تأثراً بعدوى كوفيد-19 هي مجموعة O + تليها مجموعة A+ حيث تمثل الأسرة في دراستنا المصدر الأول للعدوى بنسبة 53.88%. بينما تمثل الأمصال وتفاعل البوليمراز المتسلسل أكثر طرق التشخيص استخداماً.

تشير نتائجنا إلى أن أكثر الأعراض التي تم ملاحظتها أثناء الإصابة وبعد الشفاء هي التعب. تتراوح مدة الإصابة بكوفيد-19 من 7 إلى 15 يوماً في 26.86% من المشاركين.

فيما يتعلق بفحوصات الدم، زادت مستويات البلازما من البروتين الشحمي منخفض الكثافة والكرياتينين وبروتينات كريات الدم الحمراء بشكل كبير في الحالات مقارنة بالمجموعة الضابطة. في المقابل، تتشابه مستويات فيتامين ج في البلازما ومستويات البلازما وكريات الدم الحمراء مالونالديهيد (MDA) ونشاط الكاتالاز في البلازما بين المجموعتين. من ناحية أخرى، ينخفض نشاط إنزيم الكاتالاز في كرات الدم الحمراء بشكل كبير في الحالات مقارنةً بالضوابط.

عدوى فيروس كورونا هي حالة طبية طارئة تتطلب إهتمام كبير بالمريض من أجل منع حدوث مضاعفات، وخاصة على مستوى الجهاز التنفسي.

الكلمات المفتاحية : كوفيد-19، حالة الأكسدة / مضادات الأكسدة، المعايير البيوكيميائية، الفحص، فصيلة الدم.

Résumé

L'objectif de notre étude est d'identifier les circonstances de l'infection COVID-19 et de la période après guérison chez des participants volontaires ainsi que toutes les séquelles qui peuvent exister. En même temps, on a visé à déterminer des marqueurs sanguins (plasmatiques et érythrocytaires) du statut oxydant/antioxydant (Vitamine C, MDA, activité de catalase) ainsi que des paramètres biochimiques (Cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine, acide urique, TGO, TGP, protéines totales plasmatiques et érythrocytaires) chez des personnes guéries de COVID-19 comparées à des personnes qui ont jamais contractées la COVID-19 ; considérées comme témoins.

Nous avons conduit une étude épidémiologique de type descriptif grâce à une enquête anonyme dont le but est de collecter des informations sur les personnes guéries (caractéristiques démographiques, anthropométriques, socio-économiques, indicateurs de santé). D'autre part, des prélèvements sanguins sont effectués au niveau du pli du coude afin de déterminer les différents marqueurs plasmatiques et érythrocytaires chez les cas et témoins. Nos résultats montrent que le groupe sanguin le plus touché par l'infection COVID-19 est le groupe O⁺ suivi par le groupe A⁺. Dans notre étude, la famille représente la première source de contamination avec un pourcentage de 53.88%. Tandis que, la sérologie et la PCR représentent les méthodes de diagnostic les plus utilisées. Nos résultats indiquent que le symptôme le plus observé durant l'infection est la fatigue avec un taux de 80.80%. Alors que, le symptôme le plus remarqué après guérison est la fatigue générale (60%). La durée de l'infection au COVID-19 est de l'ordre de 7 à 15 jours chez 26.86% des participants. A propos des dosages sanguins, les taux plasmatique de LDL-C, créatinine et protéines totales érythrocytaires augmentent très significativement chez les cas comparés aux témoins. Par contre, les taux plasmatiques de la vitamine C, les teneurs plasmatique et érythrocytaires en MDA, et l'activité de la catalase plasmatique sont similaires entre les deux groupes. D'un autre côté, l'activité de la catalase érythrocytaire diminue hautement significativement chez les cas comparés aux témoins.

L'infection au coronavirus représente une urgence médicale qui nécessite une prise en charge totale du patient afin d'empêcher les complications surtout respiratoires.

Mots clés : COVID-19, statut oxydant/antioxydant, paramètres biochimiques, enquête, groupe sanguin.

Summary

The objective of our study is to identify the circumstances of the COVID-19 infection and the period after recovery in voluntary participants as well as any sequela that may exist. At the same time, we aimed to determine blood markers (plasma and erythrocyte) of the oxidant / antioxidant status (Vitamin C, MDA, catalase activity) as well as biochemical parameters (total cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, uric acid, TGO, TGP, total plasma and erythrocyte proteins) in people recovered from COVID-19 compared to people who have never contracted COVID-19; considered as controls.

We carried out a descriptive epidemiological study through an anonymous survey the aim of which is to collect information on people cured (demographic, anthropometric, socio-economic characteristics, health indicators). On the other hand, blood samples are taken from the fold of the elbow in order to determine the various plasma and erythrocyte markers in the cases and controls. Our results show that the blood group most affected by COVID-19 infection is the O⁺ group followed by the A⁺ group. In our study, the family represents the first source of contamination with a percentage of 53.88%. While, serology and PCR represent the most widely used diagnostic methods. Our results indicate that the most observed symptom during infection is fatigue with a rate of 80.80%. Whereas, the most noticed symptom after recovery is general fatigue (60%). The duration of COVID-19 infection is in the range of 7 to 15 days in 26.86% of participants. Regarding blood assays, the plasma levels of LDL-C, creatinine and total erythrocyte proteins increased very significantly in the cases compared to the controls. In contrast, plasma vitamin C levels, plasma and erythrocyte MDA levels, and plasma catalase activity are similar between the two groups. On the other hand, erythrocyte catalase activity is highly significantly decreased in cases compared to controls.

Coronavirus infection is a medical emergency that requires full patient management in order to prevent complications, especially respiratory complications.

Keywords: COVID-19, oxidant / antioxidant status, biochemical parameters, investigation, blood group.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du virus SARS-CoV-2	07
Figure 2 : Corrélation entre les changements immunitaires et les résultats cliniques de COVID-19.....	12
Figure 3 : Morphologie des cellules de la lignée érythroïde. (A) Un globule rouge mature, présentant l'aspect discoïde biconcave caractéristique. (B) Cellules pro génitrices érythroïdes identifiables morphologiquement.....	15
Figure 4 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants.....	18
Figure 5 :Aperçu des différentes réactives de l'oxygène (ERO) et des antioxydants régulateurs de leur production.....	20
Figure 6 : Structure chimique de la vitamine C.....	22
Figure 7 : Pyramide des systèmes de défenses antioxydant.....	23
Figure 8 : Peroxydation des acides gras polyinsaturés.....	25
Figure 9 : Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	37
Figure 10 :Répartition de la population d'étude selon la pratique ou non d'une activité professionnelle.....	38
Figure 11 :Répartition de la population d'étude selon la consommation ou non des produits de tabac par les participants à l'enquête.....	38
Figure 12 :Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin.....	40
Figure 13 :Répartition de la population d'étude selon la source de contamination.....	40
Figure 14 :Répartition de la population d'étude selon le type de traitement suivi.....	41
Figure 15 : Répartition de la population d'étude selon la durée après guérison.....	44
Figure 16 : Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les deux groupes.....	47
Figure 17 : Teneurs plasmatique en malondialdéhyde plasmatique.....	47
Figure 18 : Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde chez les deux groupes.....	48
Figure 19 : Activité de la catalase érythrocytaire chez les deux groupes.....	48
Figure 20 : Activité de la catalase plasmatique chez les deux groupes.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition de la population d'étude selon les wilayas.....	35
Tableau 2 : Répartition de la population d'étude selon le niveau d'éducation.....	37
Tableau 3 : Répartition de la population d'étude selon la présence ou non d'une pathologie chronique	37
Tableau 4 : Répartition de la population d'étude selon les méthodes de diagnostic du COVID-19.....	40
Tableau 5 : Répartition de la population d'étude selon les principaux symptômes observés pendant l'infection (Maladie).....	42
Tableau 6 : Répartition de la population selon les symptômes ressentis après guérison.....	42
Tableau 7 : Répartition de la population d'étude selon la durée après guérison.....	44
Tableau 8 : Répartition de la population d'étude selon la prise ou non des compléments alimentaires.....	44
Tableau 9 : Caractéristiques de la population étudiée.....	45
Tableau 10 : Paramètres biochimiques chez les deux populations.....	46

TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A1 : Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	74
Tableau A2 : Répartition de la population d'étude selon la pratique ou non d'une activité professionnelle.....	74
Tableau A3 : Répartition de la population d'étude selon la consommation ou non des produits de tabac par les participants à l'enquête.....	74
Tableau A4 : Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin.....	74
Tableau A5 : Répartition de la population d'étude selon la source de contamination.....	75
Tableau A6 : Répartition de la population d'étude selon le type de traitement suivi.....	75
Tableau A7 : Répartition de la population d'étude selon la durée de l'infection.....	75
Tableau A8 : Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant chez les témoins et les cas.....	76

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

ACE-2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2.

ALT : l'alanine amine transférase.

AST : l'aspartate amine transférase.

ATP : Adinosine triphosphate.

CO₂: Dioxyde de carbone.

CK : créatine kinase.

CAT : Catalase.

DT2 : diabète de type 2.

ERO : espèces réactives de l'oxygène.

ERN : espèces réactive de l'azote.

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique.

FL : femtolitres

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

GSSG : Glutathion dissulfure ou oxydé.

GPx :Glutathion peroxydase.

GSH : Glutathion réduit.

GR : Glutathion réductase.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HDL-C : lipoprotéines de haute densité- Cholestérol.

IMC : Indice de masse corporelle.

LDL-C : Lipoprotéine de basse densité-Cholestérol .

LDH : lactatesDéshydrogénases.

MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

MPOC :Maladie pulmonaire obstructive chronique.

MDA :Malondialdéhyde.

MDH : Malate Déshydrogénase.

NO[•] : Monoxyde d'azote.

NH₄⁺ : Ammonium

NAD⁺/NADH, H⁺:Couple oxydant/réducteur du nicotinamide adéninedinucléotide.

O₂^{•-} : Anion superoxyde.

ONOO⁻: Peroxynitrite.

1O₂ : Oxygène singulet.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PCR: *polymérase chaine réaction*

RNS : reactive nitrogen species.

RCS : reactive chlorine species.

ROS :Reactiveoxygenspecies.

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

SOD :Superoxyde dismutase.

TBA : Acide thiobarbiturique.

TCA : Acide trichloroacétique.

TG : triglycérides.

TGO : transaminase glutamate-oxaloacétate

TGP: Transaminase Glutamique Pyruvique.

TMPRSS2 : La protéase transmembranaire à sérine 2.

TP: Taux de prothrombine.

VLDL:Lipoprotéine de très basse densité

γ-GT : γ-glutamine transférase.

β : béta

γ :Gamma.

Tables des matières

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUMES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	2
I. COVID-19.....	6
I.1. Définition	6
I.1.2. Structure virale du SARS-CoV-2.....	6
I.1.3. Pandémie de covid-19.....	6
I.1.4. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de COVID-19	8
I.1.5. Lésions histologiques associées à l'infection par le sars-cov-2	9
I.1.5.1.1. Lésions broncho-pulmonaire.....	9
I.1.5.1.2. Lésions parenchymateuses pulmonaires	9
I.1.5.1.3. Lésions vasculaires.....	9
I.1.5.1.4. Lésions cardiaques	10
I.1.5.1.5. Lésions du système nerveux.....	10
I.1.5.1.6. Lésions du tractus digestif.....	10
I.1.5.1.7. Lésions hépatiques et pancréatiques	10
I.1.5.1.8. Lésions rénales	10
I.1.5.1.9. Lésions cutanées.	11
I.1.6. Diagnostic	11
I.1.7. Statut socioéconomique au cours de la pandémie de covid-19	12
I.1.8. Erythrocyte (globule rouge).....	13
I.1.8.1. Fonction des globules rouges	14

I.1.9. UN petit briefing sur la Vitamine C prise en antiviral	15
I.2. Stress oxydatif.....	17
1.2.1. Origine.....	17
1.2.2. Espèces réactives (ER)	17
1.2.3. Espèces réactives de l’oxygène (ERO).....	17
1.2.4. Espèces réactives de l’azote (ERN).....	18
1.2.5. Système antioxydant.....	19
1.2.6. Systèmes antioxydants enzymatiques.....	20
1.2.6.1. Superoxyde dismutase (SOD)	21
1.2.6.2. Glutathion peroxydase (Gpx)	21
1.2.6.3. Catalase (CAT).....	21
1.2.7. Systèmes antioxydants non-enzymatique.....	21
1.2.7.1. Vitamine E.....	21
1.2.7.2. Vitamine C ou acide ascorbique.....	21
1.2.7.3. Vitamine A	22
1.2.7.4. Glutathion réduit (GSH)	22
1.2.8. Conséquences du stress oxydatif.....	23
1.2.8.1. Oxydation des lipides	23
1.2.8.2. Oxydation des protéines	24
1.2.8.3. Oxydation de l’ADN	24
I.2.9. Stress oxydatif et Covid-19.....	24
II. Partie enquête	27
II.1. Type de l’étude	27
II.2. Lieu et période de l’étude	27
II.3. Différentes parties de l’enquête	27
II.3.1. Questionnaire sur les caractéristiques socio-démographiques.....	27
II.3.2. Questionnaire sur COVID-19	27
II.2. Etude cas-témoins.....	28

II.2.1. Prélèvements sanguins.....	28
II.2.2. Dosage des paramètres biochimiques	28
II.2.2.1. Dosage de cholestérol total (KIT BIOSYSTEMS).....	28
II.2.2.2. Dosage de triglycérides (KIT BIOMAGHREB).....	28
II.2.2.3. Dosage de HDL-C (KIT BIOMAGHREB)	29
II.2.2.4. Dosage de LDL-C.....	29
II.2.2.5. Dosage de la créatinine (KIT BIOMAGHREB).....	29
II.2.2.6. Dosage de l'urée (KIT BIOSYSTEMS)	30
II.2.2.7. Dosage de l'acide urique (KIT BIOLABO).....	30
II.2.2.8. Dosage de Glutamate-oxaloacetate transaminase(TGO) (KIT BIOMAGHREB).....	30
II.2.2.9. Dosage Gltamate-pyruvate-transaminase (TGP) (KIT BIOMAGHREB).....	31
II.2.2.10. Dosage de protéines totales plasmatiques(KIT SPINREACT).....	31
II.2.2.11. Dosage de protéines totales érythrocytaires (Lowry et al., 1951).....	32
II.3. Détermination des marqueurs du statut oxydant / antioxydant.....	32
II.3.1.Détermination de la vitamine C plasmatique (Jacota et Dani, 1982).....	32
II.3.2. Détermination du malondialdéhyde (Draper et al., 1990)	32
II.3.3. Détermination de l'activité de la catalase (Clairborne, 1985)	32
III. Etude statistique	33
III. Partie enquête	35
III.1. Caractéristiques sociodémographiques	35
III.1.1. Répartition de la population d'étude selon les wilayas	35
III.1.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe	36
III.1.3. Répartition de la population d'étude selon le niveau d'éducation.....	36
III.1.4. Répartition de la population d'étude selon la présence ou non d'une pathologie chronique	36
III.1.5.Répartition de la population d'étude selon la pratique ou non d'une activité professionnelle	36
III.1.6. Répartition de la population d'étude selon la consommation ou non des produits de tabac	36

III.2. COVID-19	36
III.2.1. Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin.....	36
III.2.2. Répartition de la population d'étude selon la source de contamination	36
III.2.3. Répartition de la population d'étude selon les méthodes de diagnostic du COVID-19	39
III.2.4. Répartition de la population d'étude selon le type de traitement suivi.....	39
III.2.5. Répartition de la population d'étude selon les principaux symptômes observés pendant l'infection (Maladie).....	39
III.2.6. Répartition de la population d'étude selon les symptômes ressentis après guérison.....	39
III.2.7. Répartition de la population d'étude selon la durée de l'infection.....	39
III.2.8. Répartition de la population d'étude selon la durée après guérison	41
III.2.9. Répartition de la population d'étude selon la prise ou non des compléments alimentaires	41
III.3. Etude cas-témoins.....	45
III.3.1. Caractéristiques de la population étudiée	45
III.3.2. Paramètres biochimiques chez les cas et témoins	45
III.3.3. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les cas et témoins	45
DISCUSSION.	51
CONCLUSION	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	63
ANNEXES.....	74
.1.Fiche enquête.....	77

INTRODUCTION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le COVID-19 est une pandémie causée par le SRAS-CoV-2 qui a infecté plus de 177 millions de personnes, tuant plus de 3 millions de personnes dans le monde au 18 juin 2021. L'Algérie compte 135000 cas et 3615 décès depuis le début de la pandémie (**Ministère de santé algérien, 19 juin 2021**).

Durant le mois de juin 2021, L'OMS a indiqué une baisse de 12% des cas dans le monde, mais hausse de plus de 40% en Afrique. Egalement la mortalité a augmenté en Afrique (plus de 20%) et en Asie du Sud-Est (plus de 12%) mais a baissé en Europe (moins de 17%) et en Amérique du Nord et du Sud (moins 7%) (**OMS, juin 2021**).

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est un nouveau coronavirus découvert pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan, province de Chine (Gorbalenya et al., 2020). La maladie a été appelée Coronary Virus Disease-19 (Covid-19) le 11 février 2020. Le 11 mars 2020, l'OMS a annoncé le Covid-19 comme une pandémie (**OMS, 2020**). Fin avril, la maladie touchait plus de 3 millions de personnes dans le monde et causait plus de 200 000 décès.

Dans le traitement du Covid-19, des agents antiviraux tels que le lopinavir, le ritonavir, le remdesivir, des médicaments antibactériens tels que les macrolides et des médicaments antipaludiques tels que l'hydrox chloroquine sont utilisés (Liu et al., 2020).

Certaines approches comme les traitements allopathiques, Unani homéopathiques, à l'exception du traitement de rappel du système immunitaire, ont été utilisées mais n'ont généralement pas eu de succès (Imran et al., 2020).

L'approche principale, en particulier chez les personnes atteintes d'une atteinte des voies respiratoires inférieures, est axée sur l'optimisation des fonctions respiratoires.

L'approche thérapeutique la plus efficace au cours de la maladie semble être la thérapie de soutien. La morbidité et la mortalité de la maladie sont plus élevées, en particulier chez les patients âgés à faible fonction immunitaire, chez les personnes présentant des carences nutritionnelles et chez les personnes atteintes de maladies chroniques (Hu et al., 2017; Mehta, 2020).

Selon l'OMS (**Février, 2021**), au moins sept vaccins existent actuellement. Les populations vulnérables sont à priorité visées par les campagnes de vaccination dans le monde entier. En

INTRODUCTION

parallèle, plus de 200 vaccins candidats sont en cours d'examen, dont plus de 60 vaccins sont en phase de développement clinique.

L'infection au coronavirus pourrait être symptomatique ou asymptomatique. Les symptômes les plus fréquents chez les personnes atteintes sont : fièvre, toux sèche, et fatigue. Tandis que, les symptômes les moins fréquents sont : courbatures, maux de gorge, diarrhée conjonctivite, maux de tête, perte de l'odorat ou du goût, éruption cutanée, ou décoloration des doigts ou des orteils. Les symptômes les plus graves sont difficultés à respirer ou essoufflement, sensation d'oppression ou douleur au niveau de la poitrine, perte d'élocution ou de motricité.

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants, en faveur des premières, il est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies l'artériosclérose, le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies inflammatoires et le processus du vieillissement (Atamer,2008). D'après les études récentes, il est apparu que le stress oxydant joue un rôle primordial dans la pathogénèse du Covid-19 surtout dans le stade respiratoire qui aboutit au décès du patient(Cecchini etCecchini, 2020; Schönrich et al., 2020). De plus, les principaux facteurs de risque associés à l'infection par le virus de coronavirus ; l'âge avancé, ethnie noire et sud-asiatique, le sexe masculin, le niveau socioéconomique bas, l'hyperglycémie, et l'obésité (Williamson et al., 2020), sont tous associés à un état de stress oxydant important (Skulachev et al., 2009; Morris et al., 2012 ; Kander et al. , 2017 ; Janicki-Deverts et al., 2009 ; King et Loeken, 2004). L'accumulation de radicaux libres couplée par un système antioxydant affaibli entraîne un stress oxydatif, qui aggravera encore les maladies respiratoires, COVID-19 inclus.

La persistance d'un état de stress oxydatif après guérison du COVID-19 est bien déclarée dans des études très récentes. La diminution du stress oxydant est une priorité dans le suivi des patients guéris du COVID. Plusieurs études sont acheminées actuellement sur l'intérêt d'une supplémentation intraveineuse en vitamine C afin de réduire l'état de stress oxydatif chez ces personnes.

Peu de données sont disponibles sur l'état de stress oxydatif des patients COVID-19 et des personnes guéris. L'étude présente vise à identifier des marqueurs sanguins (plasmatiques et érythrocytaires) du statut oxydant/antioxydant (Vitamine C, MDA, activité de catalase) ainsi que des paramètres biochimiques (Cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine, acide urique, TGO, TGP, protéines totales plasmatiques et érythrocytaires) chez des personnes

INTRODUCTION

guéries de COVID-19 comparées à des personnes qui ont jamais contractées la COVID-19 ; considérées comme témoins.

En parallèle, une enquête épidémiologique de type descriptif est réalisée auprès des participants volontaires guéris de COVID-19 afin de collecter des informations sur les caractéristiques démographiques (sexe, âge, état civil, wilaya), paramètres anthropométriques (poids, taille et IMC), des données socio-économiques (niveau d'étude, type d'emploi, source de revenus), les principaux indicateurs de santé tels que le groupe sanguins, présence de pathologie, prise de médicaments. D'autre part, nous avons posé des questions liées à l'infection au coronavirus telles que ; source de contamination, moyen de diagnostic, type de traitement (traditionnel ou médicamenteux), prise de compléments alimentaires, durée de l'infection, symptômes ressentis par les maladies ainsi que les symptômes ressentis toujours même après guérison.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. COVID-19

I.1. Définition

Les coronavirus (CoV) sont une grande famille de virus hautement enveloppés, à acide ribonucléique de sens positif (Grainger et al., 2021). Le nom coronavirus provient de leur apparence en microscopie électronique évoquant la forme d'une couronne que prend la protéine de surface virale. Ces virus provoquent des maladies chez les animaux et les humains (Grainger et al., 2021). en affectant plusieurs systèmes (respiratoire, gastro-intestinal, hépatique et neurologique...). Les manifestations cliniques chez l'homme peuvent s'étendre du rhume à des maladies respiratoires légères à sévères plus graves comme le SRAS et le MERS « Syndrome respiratoire du Moyen-Orient » (Dhama et al., 2020), avec une forte fièvre, une inflammation sévère, une toux et un dysfonctionnement des organes internes pouvant même entraîner la mort (Dhama et al., 2020) (Figure 01).

I.1.2. Structure virale du SARS-CoV-2

Le génome des CoV se caractérise par une importante variabilité génétique, due à l'instabilité de l'ARN et aux phénomènes de recombinaisons entre les souches (Davenne et al., 2020).

La proximité du génome de SARS-CoV-2 avec la souche Bat-SL-CoV, infectant uniquement les chauves-souris, suggère un saut d'espèce depuis les chiroptères, soit directement soit via une espèce intermédiaire, probablement le pangolin (Davenne et al., 2020).

Le génome du SRAS-CoV-2 contient 15 nsps, nsp1 à nsp10 et nsp12 à nsp16, et 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14). Toutes ces protéines jouent un rôle spécifique dans la réplication virale. Contrairement aux protéines accessoires du SARS-CoV SARS-CoV-2 ne contient pas de protéine 8a et a une protéine 8b plus longue et plus courte 3b. Les protéines accessoires nsp7, nsp13, enveloppe, matrice et p6 et 8b n'ont pas été détectées avec des substitutions d'acides aminés par rapport aux séquences d'autres coronavirus (Dhama et al., 2020).

La structure virale du SRAS-CoV-2 est représentée par la (Figure 01).

I.1.3. Pandémie de covid-19

La maladie de covid-19 causée par le SRAS-CoV-2, a causé une pression sans précédent sur les systèmes de santé dans le monde entier (Grainger et al., 2021), ce qui entraîne une crise sanitaire mondiale, augmentant la morbidité et la mortalité, avec de plus un fort impact socio-économique (Taqarort et Chadli, 2020).

Le coronavirus à tropisme respiratoire responsable de la Covid-19, a été isolé pour la première fois en Chine fin 2019.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Les CoV sont caractérisés par un taux de mutation et un pouvoir infectieux élevés, conduisant à 5 à 10% des syndromes respiratoires aigus. En plus, ils infectent une variété de vertébré

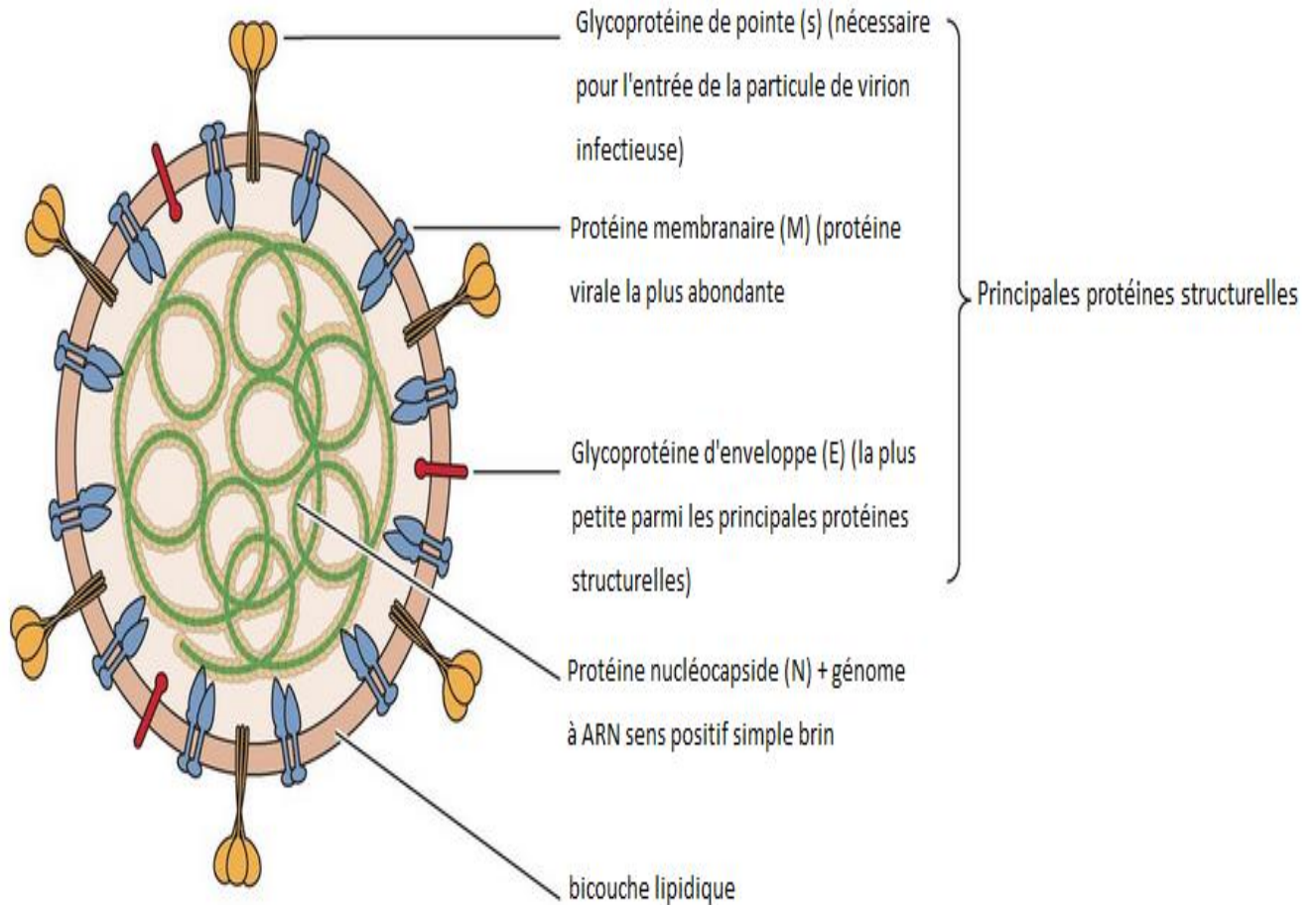


Figure 01: Structure du virus SARS-CoV-2 (Dhama et al .,2020).

économiquement importants comme les porcs et les poulets. Six espèces ont été identifiées comme causant des maladies chez les humains, chats (domestique), tigre et lions, furet, visons (américain, neovison vison), chauve-souris fructivores (*rousettus aegyptiacus*) hamsters syriens dorés (Hozhabri et al., 2020).

Une année et demie depuis sa découverte et malgré sa diffusion pandémique, il reste de nombreuses zones d'ombre concernant la physiopathologie et le traitement de la Covid-19. En revanche, des données solides concernant ses caractéristiques épidémiologiques et l'expression clinique de cette maladie sont maintenant bien décrites (Mahieu et Dubée, 2020).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Les virus ne sont pas des êtres figés. Ils évoluent continuellement et rapidement. Cette évolution les rend particulièrement difficiles à contrôler du fait des mutations adaptatives. Mais elle permet aussi de suivre leur propagation à la trace dans leur génome par le biais de la phylodynamique. D'où l'intérêt à combiner la microbiologie, évolution et épidémiologie (Eliea et Alizona, 2020).

Les caractéristiques de cette pandémie est la rapidité de diffusion, les connaissances incertaines, la sévérité, les décès parmi les personnels soignants alourdissent ainsi l'impact psychique sur les professionnels de santé (ElHagea et al., 2020).

I.1.4. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de COVID-19

Le virus SARS-CoV-2 provoque un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez une personne sur six (Kettani, 2020), le symptôme principal de l'infection COVID-19. La cible principale du SARS-CoV-2 serait l'alvéole pulmonaire. Néanmoins, ce coronavirus est capable d'affecter directement ou indirectement d'autres organes, y compris les reins (Epicum et al., 2020).

Après une période d'incubation, certains patients infectés développent des symptômes, les plus fréquents étant la fièvre (83-98.6%), la toux (59-79%), la dyspnée (31%-63,5%), l'asthénie (23-69%), les myalgies (11-35%), les troubles gastro intestinaux (1%-10%) à savoir la diarrhée, les nausées les vomissements et puis l'anorexie, les céphalées (6,5-8%) (Aidan et al., 2020).

La durée des symptômes de COVID-19 est souvent plus longue que deux semaines (Bénézit, 2020).

Les patients atteints de COVID-19 qui présentant une lymphopénie sont plus sujets aux infections par le virus, ce qui entraîne une progression de la maladie et une gravité accrue. Certains patients nécessitent d'être hospitalisés, parfois en réanimation (environ 1/3 des patients hospitalisés) du fait d'une défaillance respiratoire sévère, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), suivie par une défaillance cardiaque et le décès (Aidan et al., 2020).

De plus, les sécrétions de cytokines peuvent déclencher un dysfonctionnement de plusieurs organes induit par l'inflammation, y compris des lésions pulmonaires ce qui pouvant entraîner un SDRA, donc une insuffisance respiratoire (Yang et al., 2020).

La durée médiane entre la survenue des symptômes et l'hospitalisation conventionnelle est de 7 jours, ou de 9,5 jours avant l'hospitalisation en réanimation. Les perturbations biologiques les plus fréquentes sont une lymphopénie, une élévation des

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

lactatesDéshydrogénases (LDH), un allongement du taux de prothrombine (TP) et une élévation des D-dimères. En cas de forme sévère de COVID-19, une élévation de la troponine I, des lésions rénales avec une augmentation des taux de l'urée et de la créatinine(Aidan et al., 2020),des lésions hépatiques avec une augmentation de l'alanine amine transférase (ALT), de l'aspartate amine transférase (AST) et de la γ -glutamine transférase (γ -GT), et des lésions cardiaques avec augmentation des taux de créatine kinase (CK) et de la lactate déshydrogénase (LDH) (Yang et al., 2020) (Figure 02).

I.1.5. Lésions histologiques associées à l'infection par le sars-cov-2

I.1.5.1.1. Lésions broncho-pulmonaire

Les lésions liées à une atteinte broncho-pulmonaire par le SARS-CoV-2 ont été initialement rapportées essentiellement grâce à la réalisation d'autopsies (Hanley et al., 2020 ; Naresh et al., 2020). Ces lésions se sont avérées en fait peu ou pas spécifiques de cette infection virale sur les coupes tissulaires colorées par l'hématoxyline éosine car pouvant se voir aussi dans d'autres étiologies d'origine virale ou non. Les images observées sont variables devant faire distinguer celles induites :

- Directement par le virus
- Par la réponse inflammatoire et immunitaire déclenchée par le virus ;
- Par une défaillance fonctionnelle en particulier du système cardiovasculaire ou du système nerveux central
- Par les manœuvres de réanimation et d'assistance respiratoire
- Par les différents traitements médicamenteux
- Par une surinfection bactérienne ou bien différentes maladies associées (Hofman et al., 2021).

I.1.5.1.2. Lésions parenchymateuses pulmonaires

Les lésions macroscopiques des poumons lors des autopsies ne sont pas spécifiques et correspondent à des foyers hémorragiques ou d'infarctus, ou à des territoires de condensation parenchymateuse (Hofman et al., 2021).

I.1.5.1.3. Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires pulmonaires sont l'une des caractéristiques associées à une infection par le SARS-CoV-2(Menter et al., 2020 ; Becker,2020). Ces lésions semblent plus fréquemment décrites dans les infections liées aux coronavirus que dans les autres infections virales, comme celle dues au virus H1N1 (Lax et al., 2020).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Il s'agit souvent au début des lésions, d'une accumulation massive et diffuse de polynucléaires neutrophiles dans la lumière des vaisseaux. Les lésions concernent des structures vasculaires de taille variée, comme les capillaires et les artérioles, mais aussi les veinules, les veines, et plus rarement les grosses artères (Hofman et al., 2021).

I.1.5.1.4. Lésions cardiaques

Les symptômes cardiaques décrits au cours de la pandémie liée à la COVID-19 associent un infarctus, des troubles du rythme et/ou une insuffisance cardiaque, mais chez certains patients, les signes cliniques et radiologiques correspondent à une myocardite, même si dans la grande majorité des cas rapportés la preuve histologique n'est pas apportée (Hariri et al., 2020 ; Unudurthi et al., 2020).

I.1.5.1.5. Lésions du système nerveux

À ce jour, les données publiées ne permettent pas d'affirmer la physiopathologie de l'atteinte du système nerveux par le virus. Deux hypothèses sont actuellement émises :

- La diffusion hématogène du virus qui, se fixant aux récepteurs ACE2 des cellules endothéliales des différents vaisseaux du parenchyme cérébral, traverserait la barrière hémato-encéphalique ;
- La diffusion neurogène du virus à partir du bulbe olfactif, voire à partir des nerfs périphériques (Zeng et al., 2020).

I.1.5.1.6. Lésions du tractus digestif

Les lésions histologiques sont peu spécifiques avec, de façon focale, une infiltration lymphocytaire au niveau de l'épithélium malpighien de l'œsophage, des images dégénératives de l'épithélium gastrique, avec parfois des images de nécrose épithéliale (Li et al., 2020 ; Su et al., 2020).

I.1.5.1.7. Lésions hépatiques et pancréatiques

Au niveau hépatique les lésions observées sont complexes, de sévérité variable et leur étiopathogénie est souvent multifactorielle faisant intervenir les défaillances multi viscérales, les troubles immunologiques systémiques, les différentes toxicités médicamenteuses, notamment pendant les périodes de réanimation, et une atteinte directe par SARS CoV-2 (Xiao et al., 2020 ; Nardo et al., 2020).

I.1.5.1.8. Lésions rénales

Les lésions rénales peuvent concerner les glomérules, les tubes et/ou les vaisseaux (Wang et al., 2020; Puelles et al., 2020).Au niveau glomérulaire, on observe des lésions assez variées

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

associant des foyers d'ischémie, une vacuolisation des podocytes, une glomérulo-sclérose segmentaire et focale, et des images d'accumulation plasmatique dans les espaces de Bowman. Plus récemment a été rapportée, notamment chez les patients afro-américains, des lésions de « collapsus glomérulaire » associées à une hyperplasie et à une hypertrophie des podocytes (Su et al., 2020).

I.1.5.1.9. Lésions cutanées.

Les manifestations cutanées associées à une infection par le SARS-CoV-2 sont très variées (Català et al., 2020 ; Sachdeva et al., 2020). Les signes les plus fréquents correspondent à un exanthème maculo populaire (présent dans plus de 30 % des patients ayant une symptomatologie cutanée) (Català et al., 2020).

I.1.6. Diagnostic

Le diagnostic positif de la COVID-19 repose sur l'identification du virus par RT-PCR sur écouvillonnage naso-pharyngé ou sur aspiration bronchique. Le virus peut également être détecté dans le plasma. En complément, le scanner thoracique est souvent réalisé pour préciser l'extension et la sévérité de la pneumopathie, et peut aider à l'orientation diagnostique si la RT-PCR revient négative malgré un tableau clinique évocateur (Aidan et al., 2020).

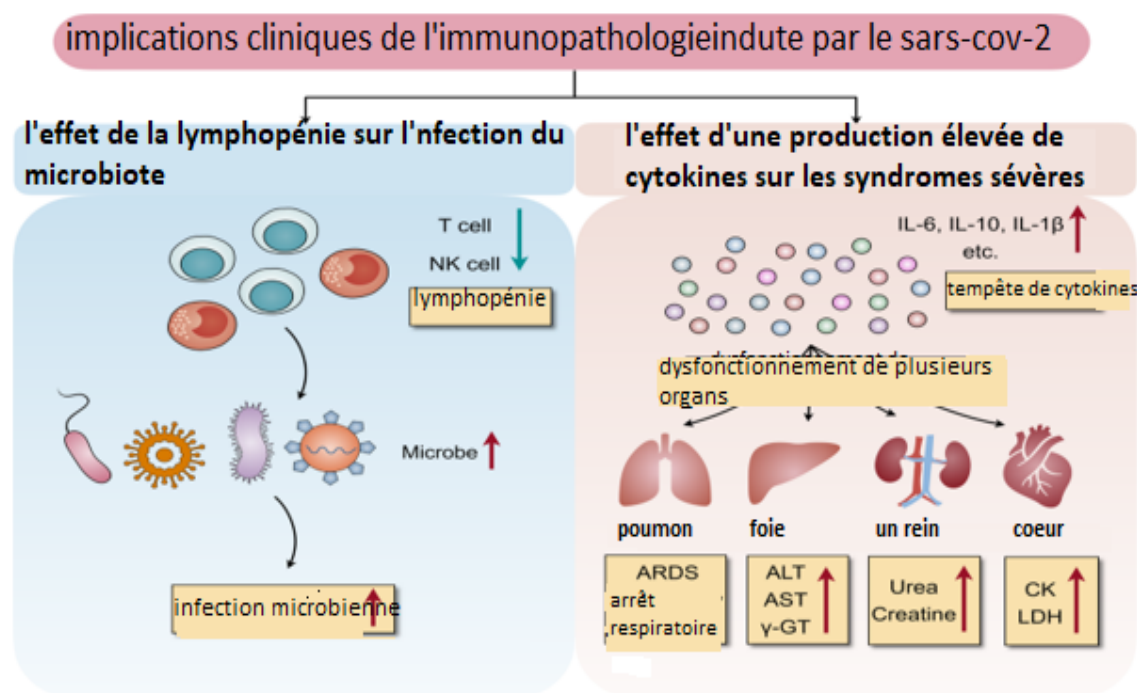


Figure 02 : Corrélation entre les changements immunitaires et les résultats cliniques de COVID-19 (Yang et al., 2020).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.7. Statut socioéconomique au cours de la pandémie de Covid-19

La pandémie d'infection à coronavirus COVID-19 a des conséquences de grande portée, en plus de la propagation de la maladie elle-même et des tentatives de différents pays d'organiser la quarantaine. La pandémie a conduit à la fermeture d'entreprises, à une forte augmentation de la demande des produits du quotidien, à des spéculations sur le marché de certains biens : Médicaments antiviraux, masques sanitaires, désinfectants. En raison de la fermeture d'entreprises dans tous les Pays du monde, le taux de chômage a augmenté le nombre de chômeurs pendant la quarantaine a fait de 2,5 à 2,8 millions. C'est le taux le plus élevé au cours des 15 dernières années (Vinogradova, 2020).

À cause de la fermeture d'entreprises en Chine, puis dans le monde entier, la demande de pétrole Et de produits pétroliers a considérablement baissé. De nombreux événements promotionnels ont été Annulés (Vinogradova, 2020).

La mise en quarantaine prolongée a changé les priorités de consommation : la demande pour un certain nombre de biens, tels que les voitures et les vêtements, a chuté, mais la demande d'articles ménagers a augmenté, par exemple, les machines à pain et les bidets, et pour les sports à domicile (vélos d'appartement) et divertissement à domicile (jeux en ligne, jeux de société). Les ventes de produits de soins personnels, en particulier de papier de toilette, ont considérablement augmenté. La demande de produits de bureau à domicile a également augmenté, car de nombreux types de travaux ont devenus distants. L'utilisation de vidéoconférences telles que Zoom, Microsoft Teams et leurs analogues connaissent un pic de popularité (Vinogradova, 2020).

Depuis la mi-mars 2020, de nombreux pays de l'UE ont limité ou totalement interdit le passage de leurs frontières au niveau national. Les frontières extérieures de l'UE et de l'espace Schengen ont été temporairement fermées aux étrangers à partir du 17 mars. De nombreux autres pays ont pris des mesures similaires (Vinogradova, 2020).

La pandémie a affecté les systèmes éducatifs du monde entier. Au 20 mars 2020, les gouvernements de 135 pays ont fermé des écoles et des universités avec la transition des établissements vers l'enseignement à distance. Pendant la pandémie, les économies des États membres de l'Union européenne ont montré un déclin historique. Selon les estimations préliminaires d'Eurostat, le coronavirus a "effacé" de 10 à 20ans de croissance du marché dans les pays de l'UE. En général, le PIB de la région au deuxième trimestre a baissé de 14,4% sur une base annualisée. La Banque mondiale ne prévoit que le PIB mondial

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Diminuera de 5,2% en 2020, soit 3 fois plus que lors de l'année de crise 2009. L'Université des Nations Unies s'attend à ce que 395 millions de personnes se retrouveront dans l'extrême pauvreté et le nombre de personnes vivant avec moins de 2 dollars par jour augmentera à un milliard. C'est la crise la plus forte planétaire depuis la Seconde Guerre mondiale (Vinogradova, 2020).

En juillet, les chefs des pays de l'UE se sont mis d'accord sur un budget pour 2021-2027 et ont approuvé un plan pour récupérer l'économie des dommages causés par la pandémie de coronavirus (Vinogradova, 2020).

Le budget total s'élèvera à un peu plus de 1 billion d'euros, le coût du plan sera de 750 milliards d'euros. Les fonds inclus dans le plan de relance seront octroyés aux pays européens sous forme de subventions (390 milliards d'euros) et de prêts (360 milliards d'euros). L'UE prévoit d'emprunter des fonds pour la formation du «fonds anti-crise» sur les marchés financiers internationaux et de rembourser ces prêts au plus tôt en 2058 (Vinogradova, 2020).

Ainsi, le monde entier a de graves conséquences et de grandes pertes dans le domaine socio-économique. Selon les estimations, 5,5 billions de dollars de l'économie mondiale et 200 millions d'emplois liés au tourisme sont menacés par les restrictions actuelles. Il faudra plusieurs décennies pour résoudre ces problèmes (Vinogradova, 2020).

I.1.8. Erythrocyte (globule rouge)

Les globules rouges, ou érythrocytes, sont des disques biconcaves essentiels aux échanges gazeux. Leur produit principal est l'hémoglobine, le transporteur de l'O₂ et du CO₂ dans tout le corps. L'hémoglobine comprend quatre sous-unités de globine, normalement des chaînes 2 α et 2 β chez l'adulte, chacune entourant un noyau hémisphérique. Au centre de l'hème se trouve le fer, indispensable au transport gazeux. C'est l'hémoglobine qui produit la rougeur caractéristique associée aux érythrocytes.

Le diamètre moyen des érythrocytes est de 8 μ m avec un volume moyen de 90 fl. La forme biconcave des globules rouges, associée à la flexibilité de la membrane cellulaire, permet aux cellules de se dilater jusqu'à 150 FL, ou d'entrer dans des capillaires d'un diamètre considérablement inférieur à 8 μ m.

À mesure que les globules rouges vieillissent, leurs membranes deviennent rigides et inflexibles - ils sont ensuite retirés de la circulation par les macrophages. Presque tous les constituants de 6 à 7gd'hémoglobine catabolisée quotidiennement sont réutilisés, à l'exception de la bilirubine (Klinken, 2002) (Figure 03).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.8.1. Fonction des globules rouges

Les globules rouges ont une fonction majeure dans le transport de l'oxygène et des fonctions mineures dans la régulation du flux sanguin local et le transport du dioxyde de carbone. Les neutrophiles et les monocytes sont des cellules phagocytaires qui font partie de la réponse immunitaire innée et adaptative. Les éosinophiles ont leur principale fonction de protection contre les parasites multicellulaires, et les basophiles participent à ce processus. Les lymphocytes B font partie de la réponse immunitaire adaptative, se différenciant spécifiquement en plasmocytes, responsables de l'immunité humorale. Certains sous-ensembles de cellules T et les cellules tueuses naturelles (NK) assurent la médiation de l'immunité cellulaire, à la fois innée et adaptative, tandis que d'autres sous-ensembles de cellules T suppriment l'activité des cellules B, des cellules T auxiliaires et des cellules T cytotoxiques. Les cellules NK et les cellules T cytotoxiques sont importantes dans la défense contre les tumeurs. Les plaquettes fonctionnent dans l'hémostase primaire et, lors de l'activation, fournissent des phospholipides essentiels à l'activation des facteurs de coagulation (Bain, 2021).

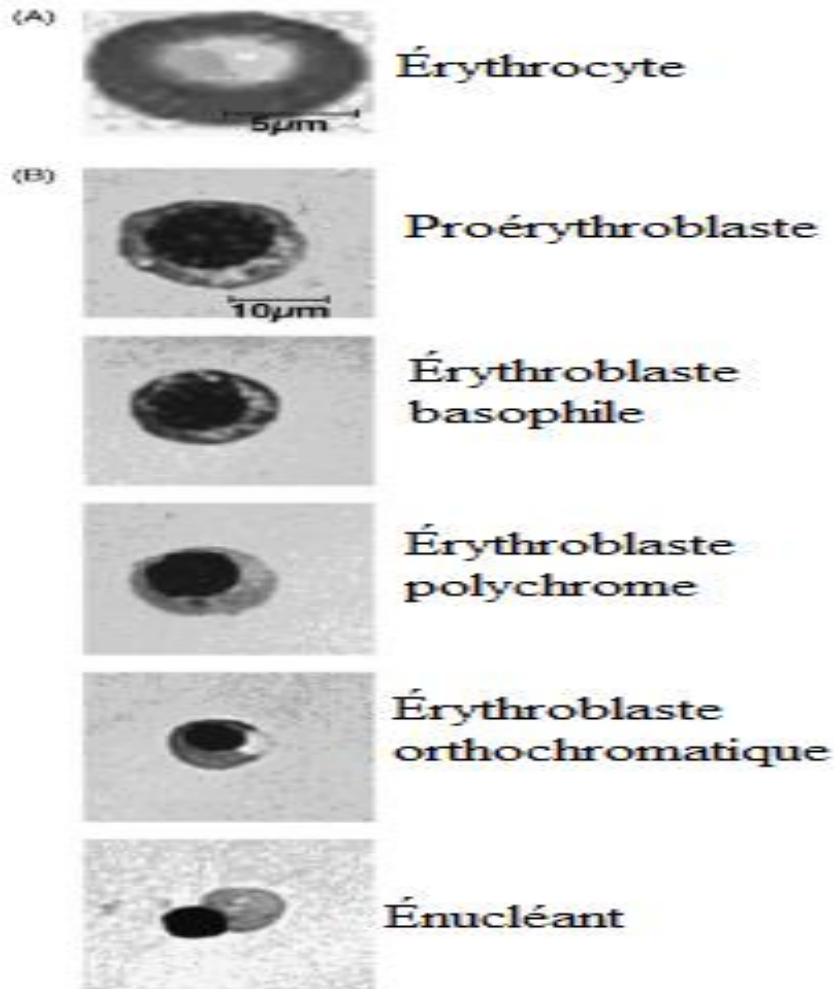


Figure 03 : Morphologie des cellules de la lignée érythroïde. (A) Un globule rouge mature, présentant l'aspect discoïde biconcave caractéristique. (B) Cellules progénitrices érythroïdes identifiables morphologiquement (Klinken, 2002).

I.1.9. UN petit briefing sur la Vitamine C prise en antiviral

La vitamine C possède 11 mécanismes antiviraux et devrait être la première ligne de défense contre toute Maladie virale, y compris la COVID-19. La vitamine C a agi contre tous les virus, y compris la grippe, la Pneumonie et même la poliomyélite. COVID-19 est une maladie contagieuse très grave. Mais la contagion à Un virus dépend en grande partie de la sensibilité de l'hôte. Il est bien établi qu'un faible taux de vitamine C Augmente la sensibilité aux virus. Il faut souligner que seulement 200 mg de vitamine C par jour ont permis de réduire de 80 % les décès chez les patients gravement malades et hospitalisés pour des maladies respiratoires. Les docteurs Frederick R. Klenner et Robert F.Cathcart ont traité avec succès la grippe et la pneumonie grâce à de très fortes doses de vitamine C. Une pandémie de coronavirus peut être

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

stoppée grâce à l'utilisation immédiate et généralisée de fortes doses de vitamine C. La défaillance aiguë d'un organe, en particulier l'insuffisance pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë, SDRA) est la principale cause de décès par COVID-19. Comme mentionné ci-dessus, le stress oxydatif considérablement accru dû à la libération rapide de radicaux libres et de cytokines, etc. est la marque distinctive du SDRA qui entraîne des lésions cellulaires, une défaillance d'organe et la mort (Gonzalez et al., 2020).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.2. Stress oxydatif

1.2.1. Origine

La découverte de la notion du stress oxydatif a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Le stress oxydant par définition est l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactive de l'azote (ERN), appelées couramment radicaux libres; en raison de la perturbation de l'équilibre endogène entre les oxydants et les antioxydants. Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels des biomolécules de l'organisme (lipides, protéines, ADN...) (Delattre et al., 2007) (Figure 04) .

Les radicaux libres sont produit par de nombreux mécanismes tant endogènes qu'exogènes: la phagocytose, la chaîne respiratoire mitochondriale, les cellules endothéliales, les cellules micro-gliales, les métaux lourds, les rayonnements ultraviolets ou ionisants, l'oxydation dans l'organisme des catécholamines, des pesticides ou certains médicaments...etc. (Levervex et al., 2001). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN) (Delattre et al., 2005). Dans les cellules, on peut distinguer les radicaux primaires qui jouent un rôle particulier en physiologie. Les autres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions d'un électron tels 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).

1.2.2. Espèces réactives (ER)

Les espèces réactives (ER) sont des atomes ou molécules générés par voie enzymatique ou par interactions chimiques. Il existe trois familles d'espèces réactives : les espèces réactives de l'azote ou « reactive nitrogen species » (RNS), les espèces réactives de chlore ou « reactive chlorine species » (RCS), et les plus communes, les ROS . Parmi ces familles, existent des radicaux libres qui sont selon la définition de Halliwell et Gutteridge « des espèces capables d'existence indépendante, contenant un ou plusieurs électrons non appariés », dits électrons célibataires (Hamma et al., 2015).

1.2.3. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les ERO sont des espèces chimiques oxygénées telles que les ions oxygénés, les peroxydes, rendues chimiquement très instables à cause de la présence d'électrons célibataires dans l'orbitale électronique externe. L'équilibre est rétabli soit par oxydation (perte de cet électron libre) ou par réduction (gain d'un autre électron). Le caractère radicalaire de la molécule

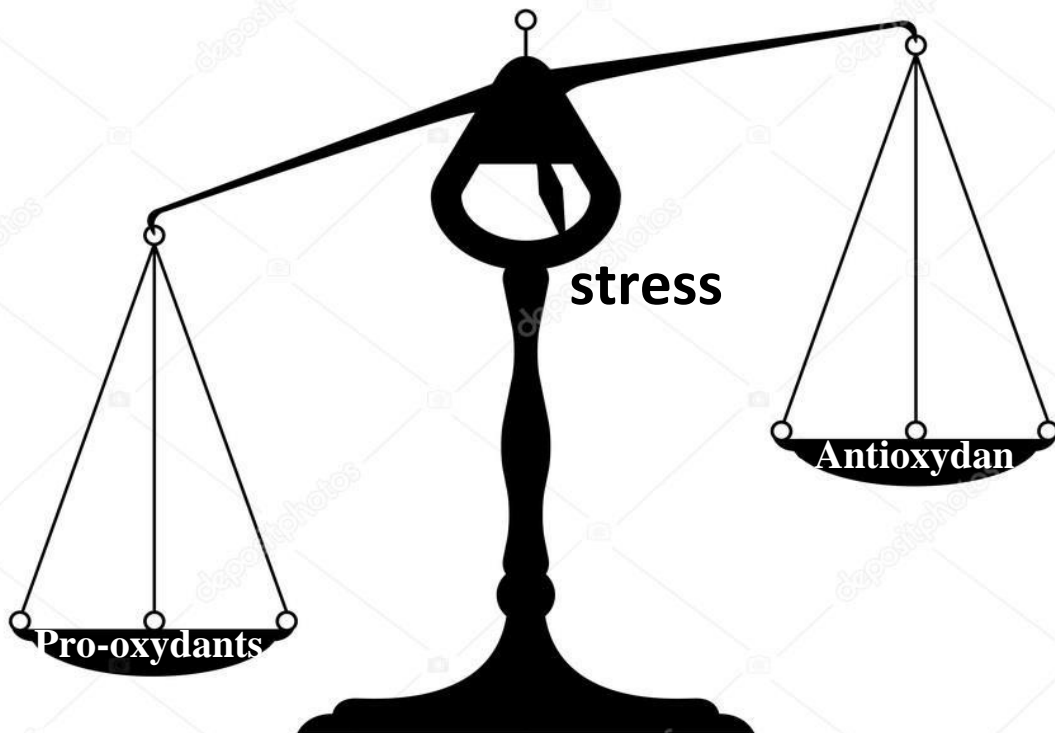


Figure 04 :Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Faivre et al., 2006).

ne disparaît pas, l'électron libre peut passer sur d'autres molécules, c'est le phénomène d'oxydation en chaîne rencontré surtout dans le cas des lipides (Delattre et al., 2007) (Figure 05).

Dans beaucoup de situations, des facteurs augmentant la production des ERO comme la consommation élevée d'O₂ au cours d'une activité sportive intense consommatrice d'énergie, d'autres réduisent les capacités antioxydants tels que le déficit enzymatique congénital en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (Delattre et al., 2007).

1.2.4. Espèces réactives de l'azote (ERN)

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre réactif produit par les phagocytes et les cellules endothéliales, pour générer d'autres espèces réactives tels que le peroxy-nitrite, qui peut-être décomposé pour former des radicaux OH[•] (Aiyegoro et Okoh, 2010). Le NO est une substance effectrice des lésions cellulaires. Il peut moduler la libération de divers médiateurs inflammatoires à partir d'une large gamme de cellules (par exemple, les leucocytes, les macrophages, les mastocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes) qui participent à la

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

réponse inflammatoire. Il est également impliqué dans la circulation sanguine, l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire et l'activité de nombreuses enzymes, qui peuvent tous avoir un impact sur les maladies et les troubles inflammatoires (Iwalewa et al., 2009).

Le peroxynitrite est formé selon la réaction



Le peroxynitrite est un puissant oxydant et toxique cellulaire par ses effets sur l'oxydation des lipides et des thiols, la chaîne respiratoire mitochondriale, sur la stimulation de la libération de fer et sur la nitration des résidus tyrosines des protéines (Hamma et al., 2015).

1.2.5. Système antioxydant

Dans des circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité. Ils sont bénéfiques pour le bon fonctionnement de l'organisme. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense antioxydant, adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans des circonstances défavorables comme les intoxications aux métaux lourds, l'irradiation, les ischémies/répercussions suivant des thromboses..., la surproduction des radicaux libres peut provoquer des altérations métaboliques et l'organisme va devoir se protéger contre ces excès par les différents systèmes antioxydants. La rupture d'équilibre peut être d'origine

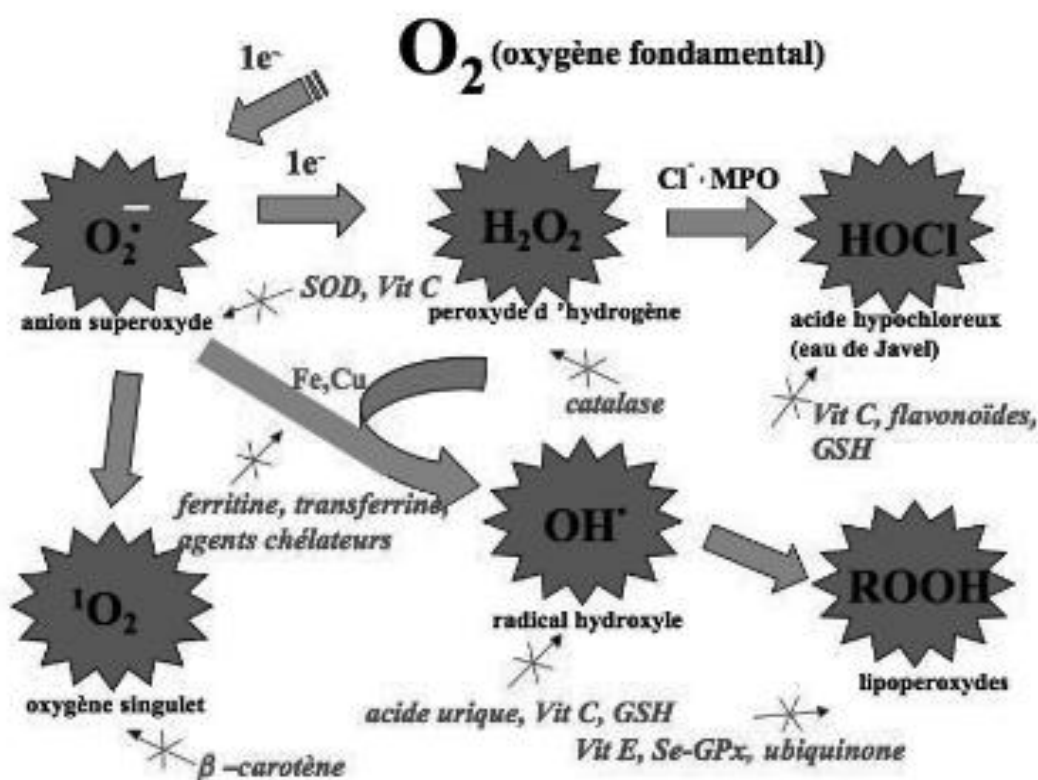


Figure 05 : Aperçu des différentes réactives de l'oxygène(ERO) et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng et al., 2007).

Nutritionnelle comme un déficit en vitamines ou en oligo-éléments, présents en quantité limitée dans l'alimentation quotidienne. D'autre part, la mauvaise adaptation peut résulter d'anomalies génétiques responsables d'un mauvais codage d'une protéine comme une enzyme antioxydante, une enzyme responsable de la synthèse d'une molécule antioxydante comme la gamma glutamyl synthétase produisant le glutathion, une protéine régénératrice d'antioxydants, une protéine couplant la défense à l'énergie comme la glycogène hydrogénase 6-phosphatase (G6PD), ou un promoteur de ces mêmes gènes que la mutation rendra incapable de réagir à un excès de radicaux. Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme (Favier, 2003) .

1.2.6. Systèmes antioxydants enzymatiques

L'organisme se défend contre les radicaux en synthétisant des enzymes qui les neutralisent. Les principales enzymes antioxydantes sont le superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase et réductase et la catalase (Vincent et al., 2004) .

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.2.6.1. Superoxyde dismutase (SOD)

Ce sont des métallo-enzymes à manganèse ou à cuivre et zinc présentes dans la mitochondrie. L'enzyme catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase (Baudin, 2006).

1.2.6.2. Glutathion peroxydase (Gpx)

La GPx fait partie d'un système complet qui joue un rôle central dans le mécanisme d'élimination du H₂O₂. La GPx est l'enzyme clef du système antioxydant et nécessite la présence du glutathion réduit (GSH) comme donneur d'électron. Le glutathion désulfite (GSSG) ainsi produit est à nouveau réduit par la glutathion réductase (GR) qui utilise le NADPH comme donneur d'électron (Agarwal et Prabakaran, 2005)

1.2.6.3. Catalase (CAT)

La catalase est une enzyme intracellulaire qui catalyse la réaction de détoxification du H₂O₂ (Généralement produit par les SOD) (Newsholme et al., 2007).



1.2.7. Systèmes antioxydants non-enzymatique

1.2.7.1. Vitamine E

La vitamine E (α -tocophérol) est le principal antioxydant. Elle neutralise les radicaux libres. Ensuite, elle stoppe la chaîne de réactions de peroxydation des lipides. Cette vitamine devient à son tour un radical moins réactif, qui pourra être régénéré par l'acide ascorbique (Bationo et al., 2015).

1.2.7.2. Vitamine C ou acide ascorbique

L'acide ascorbique de formule C₆H₈O₆ présente deux carbones asymétriques, une fonction lactone, deux fonctions alcool puis une fonction ène-diol (HO -C = C = OH) (Figure 03).

C'est cette dernière fonction qui est responsable de son activité biologique par ses propriétés réductrices. Après oxydation, l'acide ascorbique devient l'acide déhydroascorbique. C'est l'anion ascorbate qui est prédominant au pH physiologique. Il est présenté sous forme de cristaux blancs. Les apports en vitamine C se font principalement par les fruits frais (kiwi, agrumes) et par certains légumes comme les tomates, poivrons, brocolis (Marc et al., 2004).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.2.7.3. Vitamine A

Pour les mammifères supérieurs, la vitamine A provient exclusivement de l'alimentation : Soit sous forme de vitamine préformée (dans sa forme majoritaire ; il s'agit de rétinol estérifié par des acides gras à longues chaînes comme le palmitate de rétinol par exemple) dans les produits animaux, ou bien sous forme caroténoïdes provitaminiques tels que b-carotène, a-carotène, b-crypto xanthine, présents dans les aliments d'origine végétale (Pallet, 2011).

1.2.7.4. Glutathion réduit (GSH)

Le glutathion est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl-glycine)(Li et al., 2005). Il joue un rôle important comme antioxydant endogène et dans le maintien de l'équilibre d'oxydo-réduction. En fait, le GSH participe à l'élimination du H_2O_2 et des LOOH, en servant de co-substrat à l'enzyme GSH-Px (Ferrari et al., 1991).

Le glutathion oxydé (GSSG) formé par cette première réaction est à nouveau réduit en GSH par la GSH réductase. Le GSH peut inhiber la peroxydation des lipides et s'avère

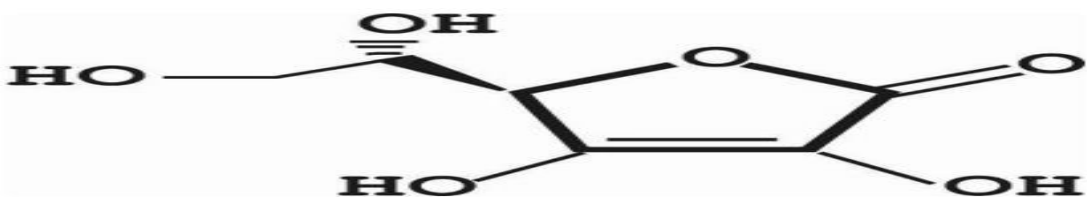


Figure 06 : Structure chimique de la vitamine C (Bationo et al., 2015).

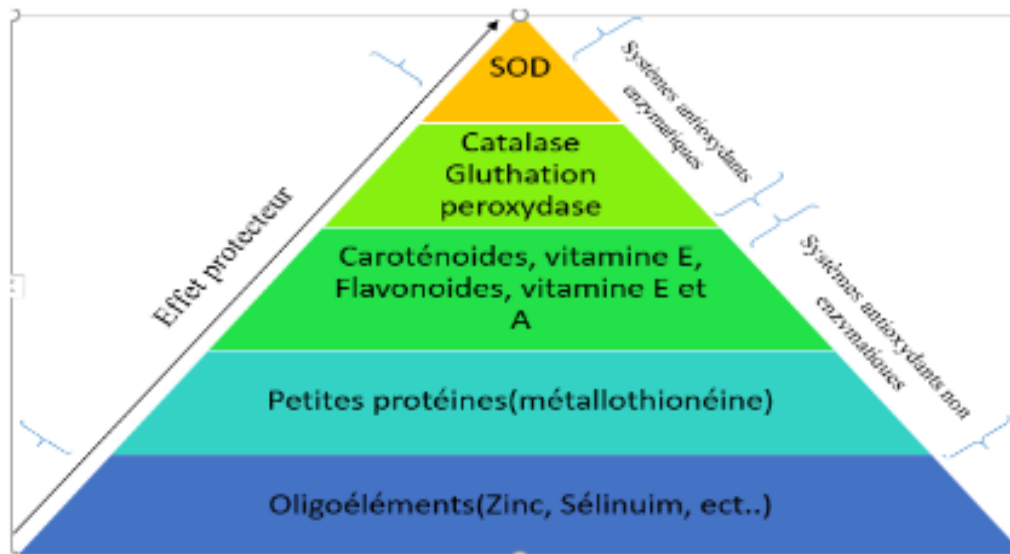
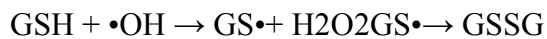


Figure 07 :Pyramide des systèmes de défenses antioxydant(Koechlin-Ramonatxo., 2006).

efficace comme piègeur direct de certains ERO, tels les radicaux $\text{OH}\cdot$ et l'oxygène singulet O_2 (Halliwell et al., 1996).

Il est antioxydant par son caractère nucléophile et radicalaire :



1.2.8. Conséquences du stress oxydatif

1.2.8.1. Oxydation des lipides

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical pyroxyde. Cette réaction appelée peroxydation lipidique ; forme une réaction en chaîne car le radical pyroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué (Ester Bauer et al., 1992).

Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution : être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides et en alcanes (éthane, éthylène, pentane) qui, de par leur volatilité, sont éliminés par voie pulmonaire (Cadet et al., 2002).

Le radical pyroxyde, après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont le malonaldaldéhyde ou l'hydroxynonanal. La transmission en chaîne de la réaction de peroxydation lipidique est

stoppée par la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes. Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires. Les conséquences seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires, l'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux (Cadet et al., 2002) (Figure 08).

1.2.8.2. Oxydation des protéines

L'oxydation des protéines par ROS / RNS peut produire une gamme de produits stables ainsi que réactifs tels que les hydroperoxydes de protéines qui peuvent générer des radicaux supplémentaires en particulier lors de l'interaction avec des ions de métaux de transition. Bien que la plupart des protéines oxydées qui sont fonctionnellement inactifs soient rapidement retirés, certains peuvent progressivement s'accumuler avec le temps et de contribuer ainsi aux dommages liés au vieillissement ainsi que diverses maladies (Devasagayamet al., 2004).

1.2.8.3. Oxydation de l'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH^\bullet peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (Cadet et al., 2002).

1.2.9. Stress oxydatif et Covid-19

Il semble que le stress oxydatif joue un rôle dans la pathogenèse du COVID-19, perpétue le cycle de tempête des cytokines, le mécanisme de coagulation du sang et exacerbe l'hypoxie. Pris ensemble, ces preuves indiquent une participation importante du stress oxydatif dans la pathogenèse de l'infection virale dans toutes les lésions tissulaires directes, y compris mitochondriale Dysfonctionnement, et dans la signalisation du processus (Cecchinia et Cecchinib, 2020).

De plus, cela indique une interaction entre le stress oxydatif et la Tempête de cytokines en tant que mécanisme qui maintient et aggrave la tissue blessure, qui se termine par une hypoxie et une défaillance d'organe. De plus, il révèle que le virus SARS-CoV-2 peut interférer avec l'équilibre entre la molécule de transcription NF-kb impliquée dans l'expression des cytokines

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

et l'activation de Nrf2, responsable de l'expression d'enzymes anti-oxydantes. Les chercheurs sont conscients de l'importance du rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse de l'infection virale et de la septicémie, cependant, sa participation à la maladie COVID-19 ne reste pas claire (Cecchinia et Cecchinib 2020). Ils pensent qu'il y a une diaphonie entre les tempêtes de cytokines et stress oxydatif. Cette diaphonie peut jouer un rôle important dans la gravité de symptômes présentés par les patients infectés par le COVID-19. Ainsi, il est raisonnable de proposer un modèle de pathogenèse du syndrome du coronavirus avec la lésion pulmonaire primaire et hématologique tardive, hypoxémie tissulaire (hypoxémie cytopathique) et dysfonctionnement mitochondriale dû à l'implication du stress oxydatif, qui est soutenu par des preuves expérimentales solides présentés par la littérature scientifique (Cecchinia et Cecchinib, 2020).

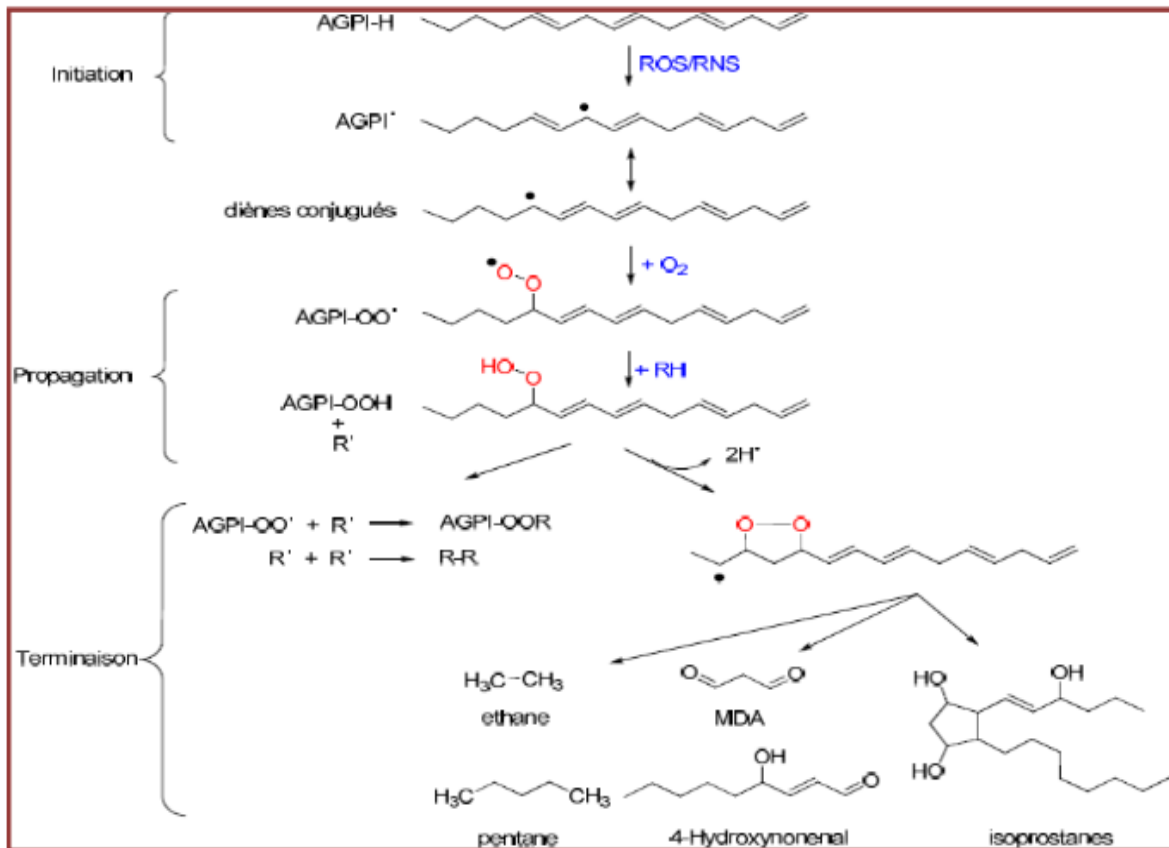


Figure 08: Peroxydation des acides gras polyinsaturés (Toussaint et al., 2003).

MATERIEL ET METHODES

II. Partie enquête

II.1. Type de l'étude

Nous avons conduit une étude de type descriptif grâce à un questionnaire (voir en annexes) anonyme dont le but est d'étudier les circonstances de l'infection COVID-19 chez des participants volontaires ainsi que la période après guérison et toutes les séquelles qui peuvent exister. Le questionnaire de l'étude est réalisé sous forme de fiches rédigés en arabe, distribuées et publiées sur internet dans les pages les plus populaires et les plus consultées sur Facebook auprès des individus guéris du COVID-19. C'est un travail original puisqu'il y a peu de travaux actuels qui s'intéressent à la période après guérison.

II.2. Lieu et période de l'étude

Notre enquête s'est étalée sur une période allant du 10 mars jusqu'au 25 mai 2021. 269 participants guéris du COVID-19 sont inclus dans ce travail. L'enquête a porté sur 25 wilayas algériennes.

II.3. Différentes parties de l'enquête

Notre enquête est divisée en deux grandes parties :

II.3.1. Questionnaire sur les caractéristiques socio-démographiques

L'objectif de ce questionnaire est d'identifier les différentes wilayas des participants, le sexe, le poids, la taille, les conditions socio-économiques à savoir ; l'état civil, le niveau d'étude, le type d'emploi ainsi que d'autres caractéristiques comme la consommation ou non du tabac, le groupe sanguin, l'état de santé et la prise des médicaments par les individus enquêtés.

II.3.2. Questionnaire sur COVID-19

L'objectif de ce questionnaire est de déterminer les différentes circonstances de l'infection au coronavirus-19 ainsi que la période après guérison comme l'utilisation ou non des moyens de protection, l'origine de contamination (Famille, amis, milieu de travail ou autres), les symptômes ressentis par les malades, la durée de l'infection, les moyens utilisés pour le diagnostic, le traitement suivi par le malade (médicamenteux, traditionnel ou les deux), prise de compléments alimentaire, la durée après guérison au moment de l'enquête, les symptômes ressentis après guérison...(Voir annexes).

II.2. Etude cas-témoins

II.2.1. Prélèvements sanguins

Chez les participants volontaires, les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes EDTA préalablement étiquetés et numérotés pour chaque individu, puis centrifugés à 3000 tours pendant 10 min. Le plasma est conservé pour le dosage de MDA (malonaldialdéhyde) et des marqueurs du statut oxydant/antioxydant (Vitamine C et activité de la catalase).

Le culot est récupéré, lysé avec 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000 tours pendant 15 min afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant (MDA et activité de la catalase).

Le dosage de la vitamine C et la préparation du lysat érythrocytaire se fait le jour même du prélèvement. Les échantillons ont été stockés au congélateur pendant un temps très court, ne dépassant pas un mois, afin d'éviter la dégradation des protéines et des lipides.

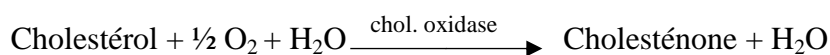
II.2.2. Dosage des paramètres biochimiques

II.2.2.1. Dosage de cholestérol total (KIT BIOSYSTEMS)

La détermination de la concentration de cholestérol total plasmatique est faite par la technique automatisée « Mindray ». Les résultats sont exprimés par g/l, et les valeurs de référence sont 1.55-2.65 g/l

- **Principe**

Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifié présents dans l'échantillon, donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie pour une longueur d'onde de 500±20 nm.



II.2.2.2. Dosage de triglycérides (KIT BIOMAGHREB)

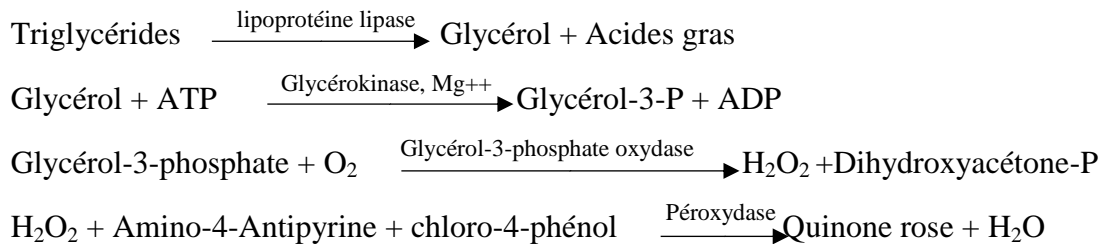
La séparation de l'échantillon est faite par une centrifugation à 4500 tours/min, le plasma est récupéré. La détermination de la concentration de triglycérides plasmatiques est faite par la

MATERIEL ET METHODES

technique automatisée « Mindray ». Les résultats sont exprimés en g/L, et les valeurs de référence sont <1.30 g/L.

- **Principe**

Les triglycérides sont déterminés à une longueur d'onde de 505 nm (490-550 nm) selon les réactions suivantes :



II.2.2.3. Dosage de HDL-C (KIT BIOMAGHREB)

Le plasma est recueilli après une centrifugation à 4500 tours/3 min. Ce dosage est fait par automate « mindray ». Les résultats sont exprimés en g/L, les valeurs de références sont 0.12-0.94 g/L.

- **Principe**

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium.

Le surnagent obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique. A une longueur d'onde de 500 nm (492 à 550 nm).

II.2.2.4. Dosage de LDL-C

LDL n'est pas dosée directement, elle est calculée par la formule de Friedwald :

$$\text{LDL (g/L)} = \text{cholestérol total (g/L)} - (\text{triglycérides (g/L)}/5) - \text{HDL (g/L)}$$

II.2.2.5. Dosage de la créatinine (KIT BIOMAGHREB)

Le plasma est recueilli après une centrifugation à 4500 tours/min. Ce dosage est fait par automate « mindray ». Les résultats sont exprimés en mg/L, les valeurs de références sont de 5-12 mg/L. Pour les femmes enceintes, elles sont de 5-10.8 mg/L.

- **Principe**

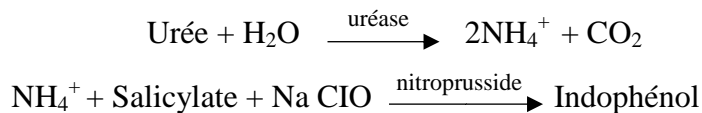
La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine à une longueur d'onde de 492 nm (490 – 510 nm).

II.2.2.6. Dosage de l'urée (KIT BIOSYSTEMS)

Le plasma est obtenu après une centrifugation à 4500 tours/min et dosé par la technique Automatisée par « mindray». Les résultats sont exprimés en g/L, et les valeurs de référence sont 0.1-0.45g/L, pour les femmes enceintes les valeurs sont <0,31 g/L.

- **Principe**

L'urée présente dans l'échantillon donne, selon les réactions décrites ci-dessous, un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie pour une lecture à 600±20nm.



II.2.2.7. Dosage de l'acide urique (KIT BIOLABO)

Après une centrifugation à 4500 tours/3 min, le plasma est récupéré et le dosage est fait par la technique automatisée « Mindray ». Les résultats sont exprimés en g/L, et les valeurs de référence sont de 50-65mg/L, et pour les femmes enceintes sont ≤58 mg/L.

- **Principe**

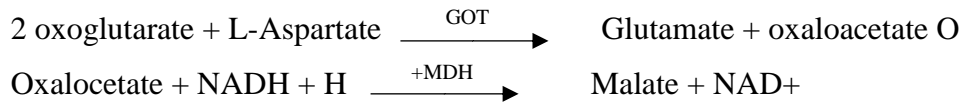
L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichloro-hydroxybenzènesulfonate et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge. L'absorbance mesurée à 520 nm (490-530nm), et proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le spécimen.

II.2.2.8. Dosage de Glutamate-oxaloacetate transaminase(TGO) (KIT BIOMAGHREB)

La séparation de l'échantillon est faite par une centrifugation à 4500 tours/3 min, le plasma est récupéré. La détermination de la concentration de TGO sanguin est faite par la technique automatisée « Mindray ». Les résultats sont exprimés en UI/L, et les valeurs de référence sont <31 UI/L.

- **Principe**

La détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase à une longueur d'onde de 340 nm. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transférase dans l'échantillon.

GOT : Transaminase glutamique oxaloacétique

MDH : Malate Déhydrogénase

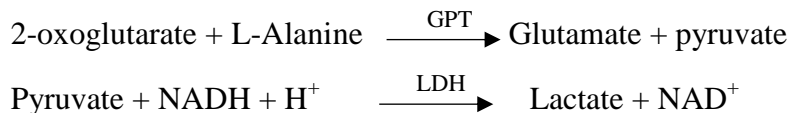
II.2.2.9. Dosage Glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) (KIT BIOMAGHREB)

La détermination de la concentration de TGP sanguin est faite par la technique automatisée « Mindray ». Les résultats sont exprimés en UI/L, et les valeurs de référence sont <32 UI/L.

- **Principe**

La détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase à une longueur d'onde de 340 nm.

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel l'activité alanine transférase dans l'échantillon

GPT : Transaminase Glutamique Pyruvique

LDH : Lactate Déshydrogénase

II.2.2.10. Dosage de protéines totales plasmatiques(KIT SPINREACT)

Pour déterminer la concentration des protéines totales plasmatiques, le sang a été centrifugé à 4500 tours/3 min. Le plasma a été récupéré et dosé sur l'analyseur « Mindray », les résultats sont exprimés en g/L, les valeurs de référence sont de 50-70 g/L. Pour les femmes enceintes, elles sont de 50-63 g/l.

- **Principe**

En milieu alcalin et à une longueur d'onde de 540 nm (530-550nm), les protéines donnent une couleur violette/bleue en présence de sels de cuivre ; ces sels contiennent de l'iodure qui agit comme un antioxydant. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de protéines totales dans l'échantillon testé.

II.2.2.11. Dosage de protéines totales érythrocytaires (Lowry et al., 1951)

Les protéines totales sont dosées sur le lysat érythrocytaire. Pour la gamme étalon, l'albumine sérique bovine utilisée comme standard, est préparée à partir d'une solution mère de 1 mg/ml. Le dosage est réalisé grâce au réactif contenant du CuSo₄ anhydre, du tartrate de potassium et du carbonate de sodium. L'ajout du réactif de Folin donne une coloration proportionnelle à la quantité en protéines présentes dans l'échantillon. La lecture est réalisée à 695 nm.

II.3. Détermination des marqueurs du statut oxydant / antioxydant

II.3.1. Détermination de la vitamine C plasmatique (Jacota et Dani, 1982)

La vitamine C plasmatique est dosée en utilisant le réactif de Folin et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloracétique (TCA) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folinciocalte au dilué. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon à une longueur d'onde de 769 nm.

II.3.2. Détermination du malondialdéhyde (Draper et al., 1990)

Le malondialdéhyde (MDA) représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Dans les échantillons prélevés, nous avons dosé le MDA érythrocytaire et plasmatique. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

II.3.3. Détermination de l'activité de la catalase (Clairborne, 1985)

La technique repose sur la disparition du peroxyde d'hydrogène à 25 C° par la présence de la catalase plasmatique et érythrocytaire. La lecture de la densité optique se fait à 240 nm.

MATERIEL ET METHODES

III. Etude statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins et cas est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$, très significatives à ** $P < 0,01$ et hautement significatives à *** $P < 0,001$.

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de figures et des tableaux à l'aide des pourcentages.

Tous les calculs sont réalisés grâce au logiciel Excel Microsoft 2010.

RESULTATS ET INTERPRITAION

III. Partie enquête

III.1. Caractéristiques sociodémographiques

III.1.1. Répartition de la population d'étude selon les wilayas

Tableau.1.Répartition de la population d'étude selon les wilayas

Wilayas	%
Tiaret	11.02
Saida	0.79
Tlemcen	44.09
El bayadh	0.39
Batna	1.18
Mèdèa	0.39
Alger	5.12
Béchar	1.18
El oued	0.39
Annaba	1.97
Tipaza	0.79
Oran	22.05
Chlef	0.39
Blida	0.39
Jijel	1.57
Bouira	0.79
Ain Témouchent	1.97
Boumerdés	0.39
Mascara	1.18
Mostaganem	0.39
Sidi bel abbés	1.57
Constantine	0.39
Guelma	0.79
Ain defla	0.39
Skikda	0.39

RESULTATS ET INTERPRITAION

Nos résultats montrent que le taux de participation le plus élevé vient de Tlemcen (44.09%) suivi par Oran (22.05%) et Tiaret (11.02%). Les autres wilayas ont enregistré des taux allant de 0.39% à 5.12% (Tableau.1.).

III.1.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe

La répartition de la population d'étude selon le sexe montre une prédominance féminine avec 85.71% (Figure.09. et Tableau A1).

III.1.3. Répartition de la population d'étude selon le niveau d'éducation

Nos données indiquent que 90.16% des participants sont universitaires. Par contre, 8.27% ont un niveau secondaire, 1.18% sont analphabètes et 0.39% ont un niveau moyen (Tableau.02.).

III.1.4. Répartition de la population d'étude selon la présence ou non d'une pathologie chronique

28.57% des participants souffrent d'une pathologie chronique à savoir le diabète, hypertension, problème cardiaque, troubles de thyroïde (Tableau.03.)

III.1.5. Répartition de la population d'étude selon la pratique ou non d'une activité professionnelle

D'après notre étude, nous remarquons que 62.85% sont des employés. En revanche, 37.15% sont des chômeurs (Figure.10. et Tableau A2).

III.1.6. Répartition de la population d'étude selon la consommation ou non des produits de tabac

Nos chiffres montrent que 3.21% des participants à l'enquête sont des consommateurs de tabac contre 96.79% non-consommateurs (Figure.11. et Tableau A3).

III.2. COVID-19

III.2.1. Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin

Nos résultats montrent que le groupe sanguin le plus touché par l'infection au coronavirus est le groupe O⁺ (37.85%) suivi par le groupe A⁺ (31.87%). Les autres groupes ont marqué des pourcentages allant de 0.4% (AB⁻) à 13.94% (B⁺) (Figure.12. et Tableau A4).

III.2.2. Répartition de la population d'étude selon la source de contamination

Dans notre étude, la famille représente la première source de contamination avec un pourcentage de 53.88% suivie par le milieu de travail 27.34%, suivie par la catégorie autres sources comme les moyens de transport, consultation à l'hôpital, la poste...(13.88%). Les amis représentent la source la moins observée dans notre enquête (Figure.13. et Tableau A5).

RESULTATS ET INTERPRITAION

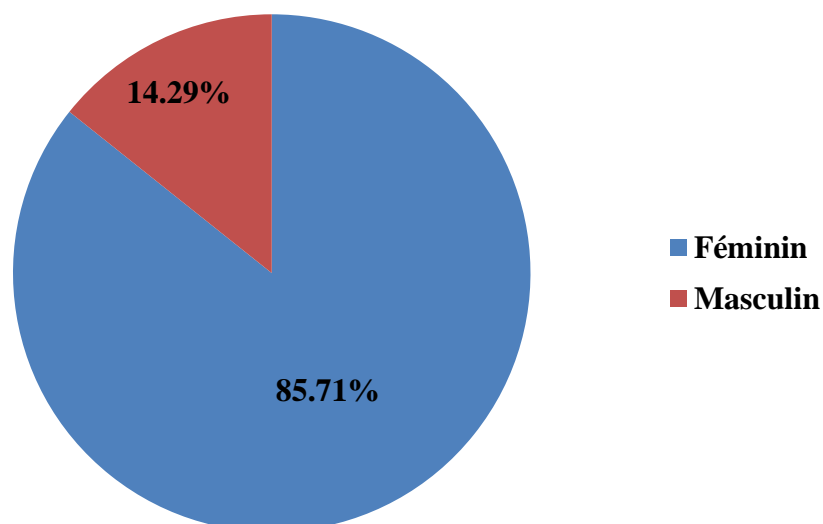


Figure 09. Répartition de la population d'étude selon le sexe

Tableau.2. Répartition de la population d'étude selon le niveau d'éducation

Niveau d'éducation	Universitaire	Secondaire	Analphabète	Moyen
%	90.16	8.27	1.18	0.39

Tableau.3. Répartition de la population d'étude selon la présence ou non d'une pathologie chronique

	Oui	Non
%	28.57	71.43

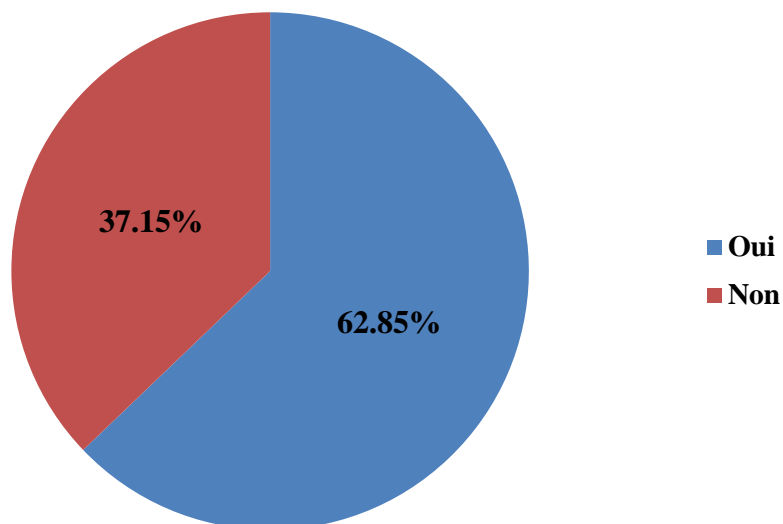


Figure 10. Répartition de la population d'étude selon la pratique ou non d'une activité professionnelle

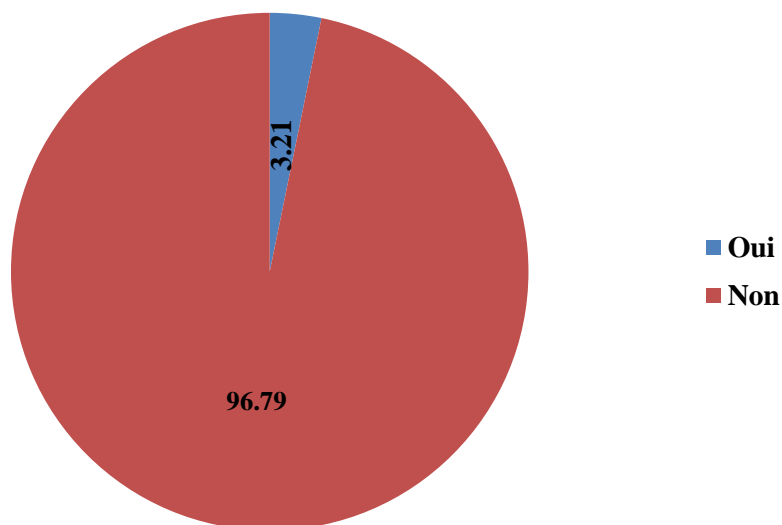


Figure 11. Répartition de la population d'étude selon la consommation ou non des produits de tabac par les participants à l'enquête

III.2.3. Répartition de la population d'étude selon les méthodes de diagnostic du COVID-19

Selon nos données, la sérologie et la PCR représentent les méthodes de diagnostic les plus utilisées avec des pourcentages de 38.97% et de 36.15 et respectivement (Tableau.04.).

III.2.4. Répartition de la population d'étude selon le type de traitement suivi

D'après nos résultats, 46.91% des participants à l'enquête ont suivi un traitement médicamenteux exclusif, 38.27% un traitement mixte (médicamenteux et traditionnel). Par contre, seulement 14.81% ont été traités à l'aide d'un traitement traditionnel exclusif (Figure.14. et Tableau A6).

III.2.5. Répartition de la population d'étude selon les principaux symptômes observés pendant l'infection (Maladie)

Nos résultats montrent que le symptôme le plus observé durant l'infection au COVID-19 est la fatigue avec un taux de 80.80% suivi par la perte d'odorat (74.90%), perte de goût (68.53%), fièvre (52.19%), migraine (44.22%), toux sèche (43.82%), troubles digestifs (43.43%), sueur (37.85%).... Le symptôme le moins fréquent est les courbatures (0.80%) (Tableau.05).

III.2.6. Répartition de la population d'étude selon les symptômes ressentis après guérison

Nos résultats montrent que le symptôme le plus remarqué après guérison est la fatigue générale (60%) suivi par la diminution de la capacité physique (41.14%) et l'anxiété (30.86%)...Le symptôme le moins fréquent est les douleurs articulaires et musculaires (1.71%) (Tableau.06.).

III.2.7. Répartition de la population d'étude selon la durée de l'infection

Chez 29.86% de la population d'étude, la durée de l'infection au COVID-19 est de l'ordre de 7 à 15 jours. Alors que chez 26.94% des participants, la durée est comprise entre 15 et 20 jours (Figure.15. et Tableau A7).

RESULTATS ET INTERPRITAION

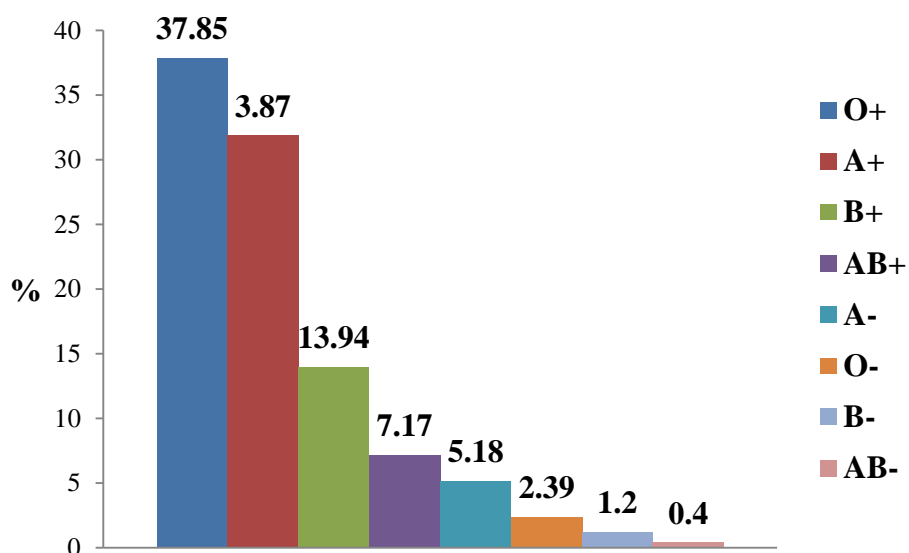


Figure 12. Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin

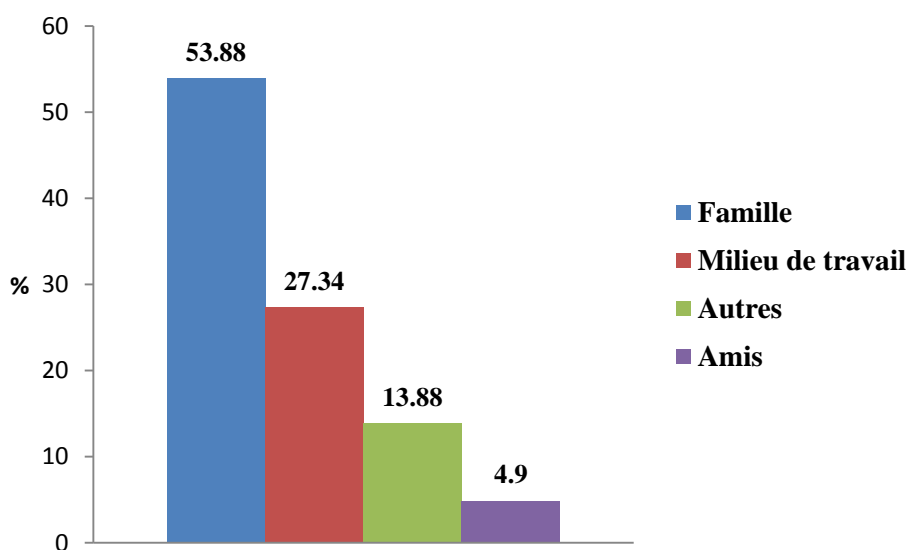


Figure 13. Répartition de la population d'étude selon la source de contamination

Tableau.4. Répartition de la population d'étude selon les méthodes de diagnostic du COVID-19

Méthode de diagnostic	Sérologie	PCR	Autres tests	Scanner
%	38.97	36.15	14.55	10.33

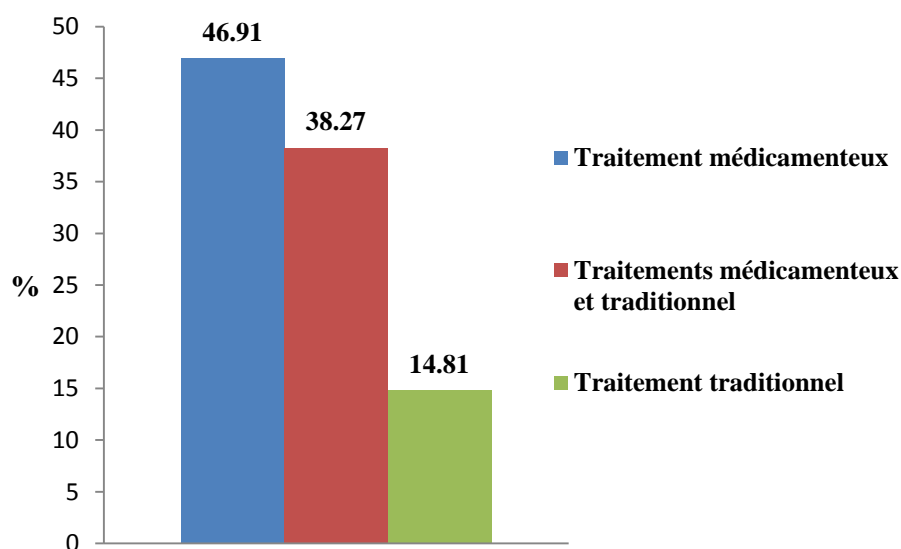


Figure 14. Répartition de la population d'étude selon le type de traitement suivi

III.2.8. Répartition de la population d'étude selon la durée après guérison

85.07% des participants sont guéris il y a six mois, tandis que 1.49% sont interrogés une semaine après guérison (Tableau.07).

III.2.9. Répartition de la population d'étude selon la prise ou non des compléments alimentaires

69.49% des participants à l'enquête ont utilisé des compléments alimentaires (Vitamine C, Zinc, Vitamine D....) (Tableau.08.).

RESULTATS ET INTERPRITAION

Tableau.5. Répartition de la population d'étude selon les principaux symptômes observés pendant l'infection (Maladie)

Symptômes pendant l'infection	%
Fatigue	80.08
Perte de l'odorat	74.90
Perte de gout	68.53
Fièvre	52.19
Migraine	44.22
Toux sèche	43.82
Troubles digestifs (vomissements ou diarrhée)	43.43
Sueur	37.85
Douleurs thoraciques	33.07
Dépression	32.27
Tachycardie	31.87
Frissons	30.68
Difficultés respiratoires (dyspnée)	27.49
Eternuements	25.90
Troubles de la mémoire	18.33
Troubles cognitifs	7.53
Lassitude	1.20
Courbatures	0.80

RESULTATS ET INTERPRITAION

Tableau.6. Répartition de la population selon les symptômes ressentis après guérison

Symptômes ressentis après la guérison	%
Fatigue générale	64
Diminution de la capacité physique	41.14
Anxiété	30.86
Rythme cardiaque rapide	28.57
Troubles de la concentration	26.29
Tachycardie au moindre effort	25.14
Dépression	24.57
Troubles de la mémoire	23.43
Troubles digestifs	20
Problèmes gastro-intestinaux	17.14
Perte de l'odorat	16
Douleurs thoraciques	14.86
Difficultés respiratoires	14.29
Troubles cutanés	9.71
Douleurs articulaires et musculaires	1.71

RESULTATS ET INTERPRITAION

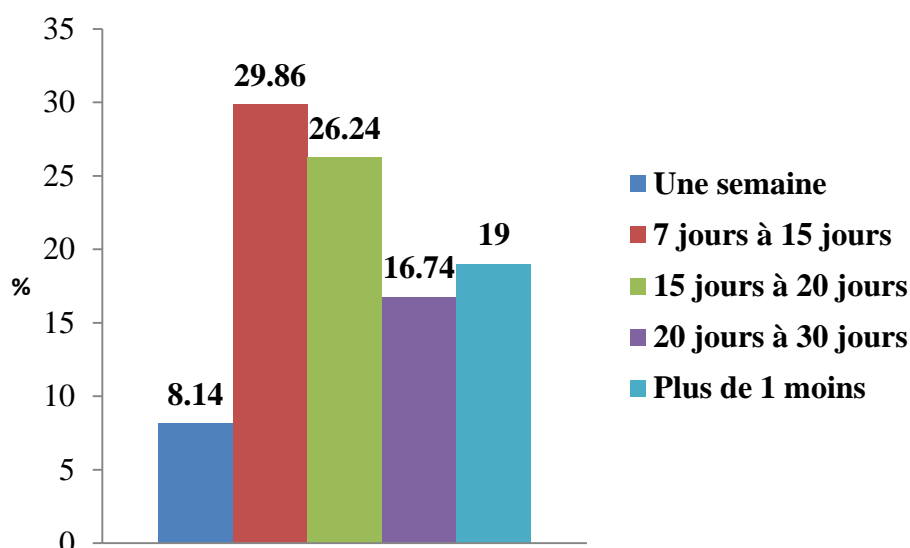


Figure 15. Répartition de la population d'étude selon la durée après guérison

Tableau.7. Répartition de la population d'étude selon la durée après guérison

Durée après guérison	Une semaine	7 jours à 15 jours	15 jours à 20 jours	20 jours à 30 jours	Jusqu'à six mois
%	1.49	5.47	4.98	2.99	85.07

Tableau.8. Répartition de la population d'étude selon la prise ou non des compléments alimentaires

	Oui	Non
%	64.49	35.51

RESULTATS ET INTERPRITAION

III.3. Etude cas-témoins

Tableau.09. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Témoins	Cas
Effectif	30	16
Sexe	Hommes : 33.33% Femmes : 66.66%	Hommes : 93.75% Femmes : 6.25%
Age (ans)	43 ± 1	35 ± 1

L'âge représente la moyenne ± écart type. La comparaison des moyennes entre les deux populations de témoins et cas est effectuée par le test « t » de Student :

III.3.1. Caractéristiques de la population étudiée

L'analyse du tableau des caractéristiques de la population montre une prédominance féminine chez la population témoins (66.66%). En revanche, nous notons une prédominance masculine dans la population cas (93.75%). En ce qui concerne, aucune modification significative n'est notée entre les deux populations (Tableau.09.).

III.3.2. Paramètres biochimiques chez les cas et témoins

Les teneurs plasmatiques en Cholestérol total, triglycérides, HDL-C, acide urique, urée, TGO, TGP et protéines totales plasmatiques sont identiques entre les deux groupes. Par contre, les taux plasmatique de LDL-C, créatinine et protéines totales érythrocytaires augmentent très significativement chez les cas comparés aux témoins (Tableau.10.).

III.3.3. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les cas et témoins

Nos résultats indiquent que les taux plasmatique de la vitamine C, et les teneurs plasmatique et érythrocytaires en MDA sont similaires entre les deux groupes (Figures et Tableau A8). Par contre l'activité de la catalase érythrocytaire diminue hautement significativement chez les cas comparés aux témoins. Tandis que, l'activité de la catalase plasmatique est pareille chez les deux groupes (Figures.16. et Tableau A8).

RESULTATS ET INTERPRITAION

Tableau .10. Paramètres biochimiques chez les deux populations

Paramètres	Témoins	Cas
Cholestérol total (g/l)	1.29 ± 0.01	1.36 ± 0.04
Triglycérides (g/l)	1.25 ± 0.05	0.85 ± 0.05
HDL-C (g/l)	0.32 ± 0.04	0.33 ± 0.01
LDL-C (g/l)	0.15 ± 0.06	0.80 ± 0.02**
Acide urique (mg/l)	42.57 ± 1.18	40.38 ± 1.23
Urée (g/l)	0.34 ± 0.01	0.28 ± 0.01
Créatinine(mg/dl)	8.03 ± 0.11	9.63 ± 0.19**
TGO (U/l)	32.31 ± 1.15	33.72 ± 1.01
TGP (U/l)	13.80 ± 1.87	18.50 ± 1.30
Protéines totales plasmatiques (g/l)	71.58 ± 3.64	74.69 ± 3.47
Protéines totales érythrocytaires (mg/ml)	6.23 ± 0.05	8.99 ± 0.16***

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance :

Les personnes guéries du COVID-19 comparées aux témoins : ** P < 0,01 ; *** P < 0.001.

RESULTATS ET INTERPRITAION

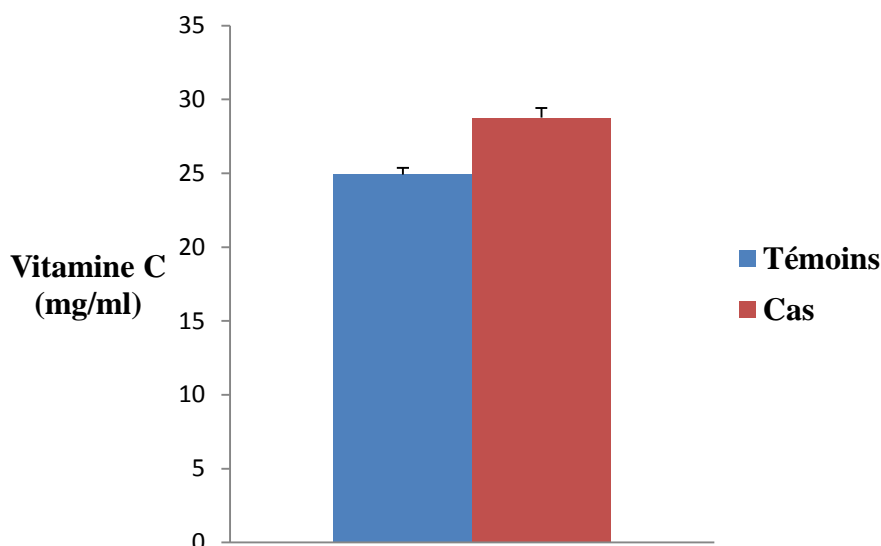


Figure 16. Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les deux groupes

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

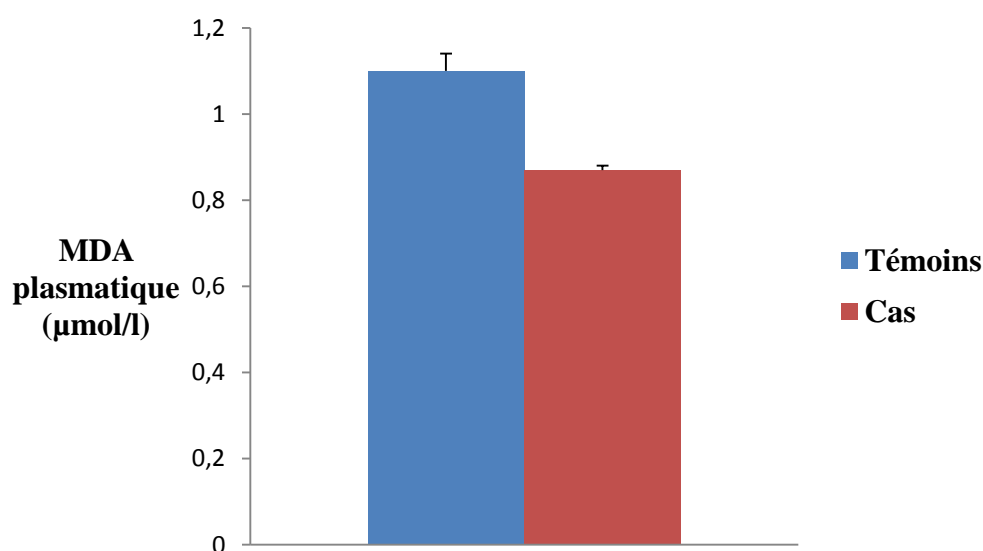


Figure 17. Teneurs plasmatique en malondialdéhyde plasmatique

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre Les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

RESULTATS ET INTERPRITAION

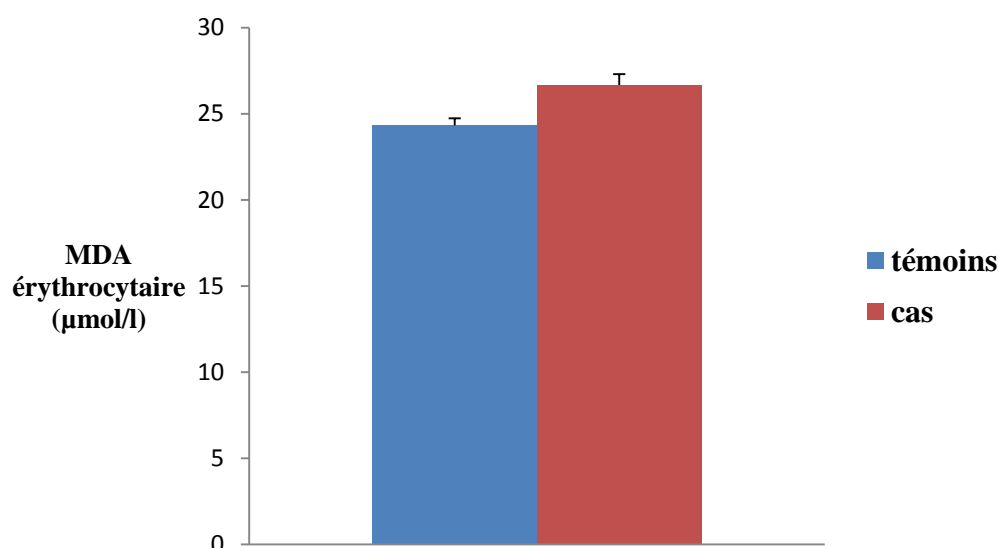


Figure 18. Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde chez les deux groupes
Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

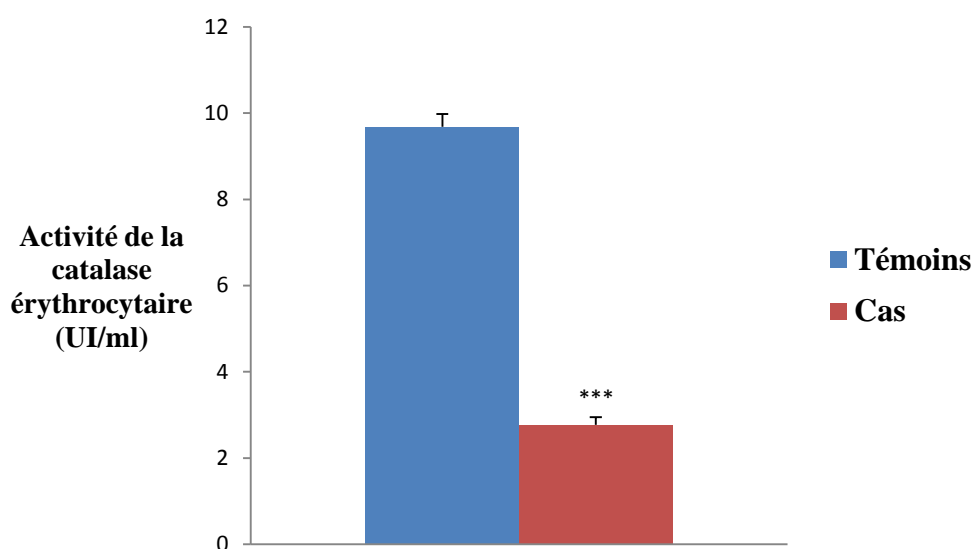


Figure 19. Activité de la catalase érythrocytaire chez les deux groupes
Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.
Les cas comparés aux témoins : *** P < 0.001.

RESULTATS ET INTERPRITAION

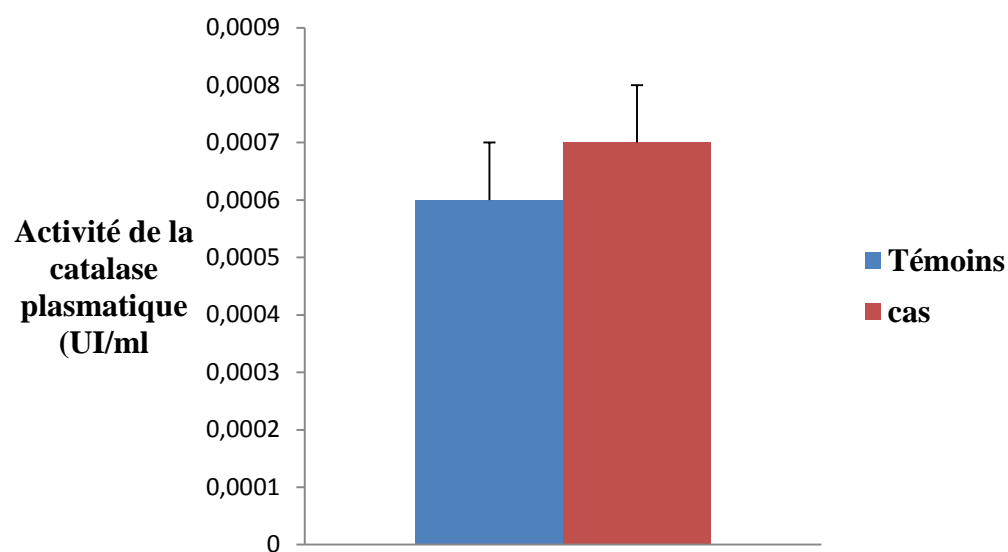


Figure 20. Activité de la catalase plasmatique chez les deux groupes

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre Les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

Discussion

Discussion

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons constaté que les groupes sanguins ABO présentaient différents risques d'association à l'infection par le SRAS-CoV-2 entraînant COVID-19. Plus précisément, le groupe sanguin O⁺ était associé à un risque accru (37.85), tandis que le groupe sanguin A⁺ était associé à moins de risque (31.87). Contrairement dans une notre étude, le groupe sanguin A⁺ était associé à un risque accru, tandis que le groupe sanguin O⁺ était associé à un risque réduit. Les résultats de l'étude de Zimmer 2020 sont cohérents avec les schémas de risque similaires des groupes sanguins ABO pour d'autres infections à coronavirus trouvés dans des études précédentes. Les personnes infectées par le COV-19 produisent des molécules immunitaires des anticorps, qui assurent une protection. Ces anticorps peuvent rester dans le corps humain environ deux à trois mois seulement (Zimmer, 2020). Quoi qu'il en soit, d'autres chercheurs suggèrent que le SRAS-COVID-19 pourrait également être lié à un anticorps anti-A qui est responsable de la propagation du virus (AL-Khikani, 2020). Les antigènes A et B et leurs anticorps résultants sont principalement composés du système de groupe sanguin ABO, sur le chromosome 9q34.1-34.2, se trouve le gène codant pour ces antigènes (Sardu et al., 2020; Amundadottir et al., 2009). Dans une autre étude, des auteurs ont formulé une hypothèse sur la vulnérabilité du groupe sanguin A⁺ à l'infection au COVID-19 par rapport au groupe sanguin O⁺. D'après eux, cela pourrait être lié à la présence d'anticorps naturels anti-groupe sanguin, en particulier d'anticorps anti-A, dans le sang. Ils suggèrent que cette hypothèse nécessitera des études directes pour être prouvée. Il peut également y avoir d'autres mécanismes sous-jacents à la susceptibilité différenciée par groupe sanguin ABO pour COVID-19 qui nécessitent des études supplémentaires pour les élucider (Zhao et al., 2020). Dans le passé, il y avait plusieurs preuves de la corrélation des groupes sanguins avec d'autres infections. Par le biais de collaborations internationales, le groupe sanguin de chaque personne infectée doit être enregistré à grande échelle afin d'examiner le lien entre le système ABO et le COVID-19. D'autre part, dans une étude antérieure réalisée sur le SARS-CoV au cours d'une épidémie à Hong Kong, il a été démontré qu'en raison de la relation entre la protéine Spike et l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2), l'infection peut augmenter dans la cellule hôte, mais ceux qui ont des anticorps anti-A sont moins affectés que ceux sans anticorps anti-A. Le groupe sanguin O contient à la fois un anticorps A et des anticorps B (Guillon et al., 2008).

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons constaté que les femmes sont plus susceptibles d'être infectées par le Covid-19 que les hommes. Par contre dans une autre étude, il a été remarqué que moins de femmes, jeunes et moins jeunes, meurent que les hommes du même âge. Outre les différences hormonales, qui ne semblent cependant pas être le seul facteur, il existe différents mécanismes potentiels qui peuvent expliquer pourquoi les femmes sont moins sujettes aux infections graves au COVID-19. L'expression et l'activité de deux facteurs importants à prendre en considération, à savoir, l'ACE-2 et la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2)(Cheng et al., 2015; Kuba et al., 2005). Alors que l'ACE2 est le récepteur de la protéine de pointe (S) des coronavirus, TMPRSS2 divise la protéine S aux sites S1/S2 et S2, favorisant respectivement la fixation et la fusion du virus aux membranes cellulaires. La protéine ACE-2 est exprimée de manière spécifique au sexe dans le rein de souris ; les souris mâles ont des taux de protéine ACE2 rénale presque 2 fois plus élevés que les souris femelles (Liu et al., 2010). De plus, une recherche a été fondue en utilisant le modèle de souris à quatre génotypes principaux dans lequel le sexe gonadique (ovaires contre testicules) est séparé du complément chromosomique sexuel (XX contre XY) (Arnold et al., 2017), les chercheurs ont trouvé que l'activité rénale de l'ACE2 était plus élevée dans le rein masculin quel que soit le complément chromosomique sexuel (Liu et al., 2010). Ces résultats ont des implications pour les différences entre les sexes observées dans les résultats de COVID-19. Il sera important d'étudier la régulation spécifique au sexe de l'ACE-2 dans les poumons et d'autres tissus impliqués dans la pathogenèse du COVID-19, y compris le cœur et le cerveau et également de déterminer si les œstrogènes protègent les femmes du COVID-19 en réduisant les niveaux d'expression du récepteur du virus SARS-CoV2.

En général, les études sur les symptômes du COVID-19 indiquent que les principaux sont la fatigue, la toux sèche, les maux de tête, la fièvre, la myalgie, l'arthralgie et la diarrhée (Lechien et al., 2020; Gilani et al., 2020). Dans notre étude, nous avons observés que les symptômes les plus remarquables sont la fatigue (80.08%), la perte de l'odorat (anosmie) (74.90 %), la perte de goût (68.53%), la fièvre (52.19%) et le taux sèche (43.82%). Yonghyun et al. ont trouvé une anosmie chez 15.3 % de leur groupe de patients (Yonghyun et al., 2020). Sur la base d'autres études, les symptômes oto-rhino-laryngologiques prédictifs les plus significatifs sont la toux, l'anosmie et le mal de gorge. Pour cela les médecins ORL et les médecins de famille doivent être plus prudents vis-à-vis ces manifestations cliniques puisque les symptômes se ressemblent avec d'autres pathologies. Bien que rarement mais les acouphènes, la gingivite, la perte auditive soudaine, la paralysie de Bell et l'enrouement

DISCUSSION

peuvent être observés dans la COVID-19. La mise en évidence des symptômes oto-rhino-laryngologiques de COVID-19 permet de collecter des informations sur l'étendue de la maladie et ils seront utiles pour prendre en charge les patients et leurs plaintes associées à l'otolaryngologie (Elibol, 2021)

Dans notre étude, les chiffres montrent que 3.21% sont des consommateurs de tabac contre 96.79% non-consommateurs qui sont les plus touchés par le COVID-19. Par contre, une méta-analyse de Patanavanich et Glantz 2020a a montré que, parmi les patients COVID-19, le risque de progression de la maladie (gravité ou mortalité) était significativement plus élevé (OR = 1.91 ; IC à 95 % : 1.42 à 2.59) pour les fumeurs ayant déjà fumé par rapport aux non-fumeurs. En ce qui concerne la prévalence du tabagisme parmi des échantillons de patients COVID-19, un certain nombre de séries de cas publiées dans des revues à comité de lecture ou des prépublications ont montré une prévalence du tabagisme particulièrement faible par rapport aux estimations nationales dans la population adulte générale (Simons et al., 2020). Au moins 17 cohortes, fournissant un risque relatif (RR) combiné de 0.74 (IC à 95 % : 0.58-0.93) pour les fumeurs actuels et de 1.05 (IC à 95 % : 0,95 à 1.17) pour les anciens fumeurs. À la lumière de ces des résultats en termes de gravité et de mortalité à cause du tabac, il serait une bonne raison supplémentaire d'arrêter de fumer pour prévenir les complications du COVID-19 (Simons et al., 2020).

De plus, ces études par conception n'ont pas de groupe de comparaison et ne peuvent donc pas être utilisées pour tirer une conclusion causale et générale. Les études de cohorte devront se baser sur l'analyse de l'association entre le tabagisme et l'incidence du COVID-19 (Simons et al., 2020). Cependant, la grande partie de ces études présentent des limites, en termes de qualité et taille limitée des échantillons étudiés ainsi que le biais de sélection dus à une surreprésentation des fumeurs actuels dans les populations étudiées. Une raison de plus, la plupart des cohortes étaient réalisés sur des participants sélectionnés, présentant des symptômes respiratoires volontairement testés pour COVID-19. Il est à signaler que les fumeurs sont testés plus fréquemment que les non-fumeurs (Cho et al., 2020).

En revanche des données précédemment mentionnées, des études de cohorte montrent une diminution apparente du risque d'infection pour les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs, même en supposant qu'il n'y a aucune association entre le tabagisme et l'incidence du COVID-19. Ces limitations peuvent expliquer totalement ou partiellement l'effet protecteur apparent sur l'incidence du COVID-19 pour les fumeurs actuels. Cependant, la

DISCUSSION

grande majorité de ces études souffraient aussi de diverses formes de biais de sélection et d'information (Berlin et Thomas, 2020; van Westen-Lagerweij et al., 2021).

Il est à noter que le taux faible de fumeurs dans notre étude pourrait être dû à la prédominance féminine en termes de participants par rapport aux participants du sexe masculin.

D'après nos résultats, Nous notons que 28.57% des participants souffrent de certaines maladies comme diabète, hypertension, problème cardiaques, troubles de thyroïde... contre 71.43% en bonne santé. À travers une méta-analyse de Wang et al. il a été montré que l'hypertension, le diabète, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), les maladies cardiovasculaires et les maladies cérébrovasculaires étaient des facteurs de risque majeurs pour les patients atteints de COVID-19. Cependant, la méta-analyse de Wang et al. a négligé beaucoup de données publiées sur COVID-19. Ils avaient introduits 6 études publiées dans leur méta-analyse ; ce nombre limité d'études incluses conduit à un faible nombre patients inscrits d'où l'incertitude de leur conclusion générale (Wang et al., 2020). Sur la même onde Li et al, à travers une autre méta-analyse, ils avaient constaté que l'hypertension et les maladies cardio-cérébrovasculaires avaient un impact statistiquement significatif sur l'admission aux soins intensifs, tandis que le diabète sucré avait plus d'admissions aux soins intensifs, mais cela n'atteignait pas la signification statistique (Li et al., 2020). Malheureusement Li et al. N'avaient analysé que l'impact des maladies cardiovasculaires et diabète et n'avaient pas inclus d'autres comorbidités

Les effets de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur la santé de l'hôte sont complexes et des variations substantielles sont observées dans la gravité de la maladie. Les cas de COVID-19 peuvent être classés comme asymptomatiques ou symptomatiques. Les individus asymptomatiques représentent 25 à 50 % des individus infectés et comprennent les porteurs dont le test est positif pour le SRAS-CoV-2 et ne présentent aucun symptôme, ainsi que ceux dont le test est négatif pour le virus mais présentent une séroconversion indiquant une infection antérieure sans jamais avoir présenté de symptômes (Yu et Yang, 2020). Au cours de l'infection, ces personnes conservent leur santé au fil du temps, présentant un phénotype de maintien de la santé (Ayres, 2020). Les individus symptomatiques incluent ceux qui présentent une maladie après une phase pré-symptomatique sans symptômes. Environ 80 % de ces personnes présentent une évolution de la maladie légère, tandis que les 20 % restants évoluent vers des stades sévères et critiques associés à une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une insuffisance respiratoire, un choc septique et une défaillance multi viscérale (Siddiqi et Mehra, 2020).

DISCUSSION

Nos résultats montrent une augmentation très significative du LDL-C, de la créatinine et des protéines totales érythrocytaires chez les personnes guéris du COVID-19 comparées aux témoins. La santé métabolique d'un individu est représentée par le bon fonctionnement des processus métaboliques de l'organisme coordonnés par de multiples systèmes physiologiques. La perturbation de ces systèmes provoque des processus métaboliques dysfonctionnels de l'organisme et un déclin de la santé métabolique. Le principal facteur de risque de COVID-19 sévère est une mauvaise santé métabolique. Lors des précédentes épidémies de coronavirus, le diabète de type 2 (DT2) était l'une des comorbidités les plus courantes chez les personnes infectées (Booth et al., 2003). En accord avec cette découverte, le DT2, l'obésité et l'hypertension semblent être des comorbidités majeures chez les personnes atteintes de COVID-19 et sont associées à des évolutions de la maladie COVID-19 plus sévères et plus critiques (Zhang et al., 2020). Cette découverte suggère que l'obésité peut déplacer COVID-19 vers des cas plus graves et critiques chez les jeunes adultes. Une explication possible pourrait être que l'obésité provoque un stress physique sur la ventilation en obstruant l'excursion du diaphragme. De plus, le diabète augmente le risque de fibrose pulmonaire, de maladie pulmonaire obstructive chronique et de fonction respiratoire réduite. Au fur et à mesure que les patients atteints de COVID-19 progressent vers les stades pulmonaires de l'infection et développent une pneumonie et un SDRA, ces conditions compliquent davantage la respiration et les conditions hypoxiques des patients, ce qui entraîne des lésions multi viscérales. Ainsi, en plus de contribuer à la compréhension de la physiopathologie du COVID-19 et de la façon dont une mauvaise santé métabolique prédispose les individus à une évolution plus grave de la maladie, la manipulation des variables métaboliques de l'organisme chez les patients peut être suffisante pour modifier l'évolution de la maladie vers une évolution plus favorable.

Plusieurs études ont proposé l'association entre le stress oxydatif et la pathogenèse de Covid-19. Les patients Covid-19 présentaient un taux sérique élevé de stress oxydatif et de marqueurs inflammatoires et un faible taux sérique d'antioxydants, par rapport au groupe témoin, en particulier chez les patients admis en réanimation (Ntyonga-Pono, 2020). De plus, il a été montré qu'il y a une corrélation significative entre les marqueurs du stress oxydatif et l'infection virale respiratoire, en particulier dans le cas des virus à ARN (Komaravelli et Casola, 2014). Des études in vitro et in vivo ont prouvé que certains virus pouvaient modifier l'équilibre redox de la cellule. Le début du stress oxydatif par infection virale (comme le virus respiratoire syncytial) est nécessaire à l'activation de l'immunité innée par la production de

DISCUSSION

cytokines (kim et al., 2013). En outre, le stress oxydatif induit par plusieurs virus impliqués dans la facilitation de la réplication virale à l'intérieur de la cellule (Gjyshi et al., 2014).

Le MDA est un indicateur important de la peroxydation lipidique; notamment pour sa stabilité comme un produit final de ce processus en chaîne. Mehri et al. 2021 ont trouvé des taux sériques de MDA près de trois fois plus élevés dans le groupe des patients COVID-19 comparés aux témoins : 1.54 ± 0.24 et 1.78 ± 0.18 (nmol/l) en non-unités de soins intensifs et en unités de soins intensifs, respectivement VS 0.55 ± 0.24 (nmol/l)/ml chez les témoins; $p < 0,001$.

A l'heure actuelle la gestion du COVID-19 implique majoritairement un soutien nutritionnel, et cela comprend la prise de micronutriments, principalement de la vitamine C. La vitamine C est connue par son effet antiviral contre plusieurs virus respiratoires en plus d'autres virus à ADN et à ARN, tels que HSV-1, EBV et VIH. Cet effet est très probablement le résultat d'une réponse immunologique renforcée contre les infections virales plutôt qu'à un effet direct contre la réplication virale

La vitamine C possède des effets antioxydants et anti-inflammatoires très puissants qui permettent de réduire le risque de lésions tissulaires liées au stress oxydatif et suppriment la réponse inflammatoire excessive médiée par les cytokines. De plus, la vitamine C augmente la production d'interféron et stimule la prolifération des lymphocytes ce qui renforce la réponse immunitaire antivirale de l'hôte (Fan, 2004).

Dans études cliniques antérieures, la vitamine C a amélioré la survie, diminué les besoins en vasopresseurs et raccourci la durée du séjour en soins intensifs chez les patients gravement malades et les patients atteints de sepsis sévère et de choc septique (Scudeller, 2021).

Durant la pandémie COVID-19, des études réalisées en Chine et aux Etats Unis auprès des patients traités avec des doses élevées en vitamine C ont montré des effets très prometteurs. D'autre part, à court terme, aucun effet indésirable n'est noté chez ces patients. Des chercheurs ont suggéré l'ajout de la vitamine C au traitement du COVID-19 (Abobake et al., 2020).

D'après nos résultats, nous avons noté des teneurs en vitamine C similaires entre les cas et témoins. Les valeurs de références de la vitamine C doivent être au-dessus de 5 mg/l. Une étude a montré des taux indétectables chez 94.4% des patients atteints du syndrome de la détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé au COVID-19 (17 patients) et un taux très faible égal à 2.4 mg/l chez un autre patient. D'après les auteurs de cette étude, les taux faibles chez les patients souffrant du syndrome de la détresse respiratoire pourraient être dû à

DISCUSSION

l'augmentation de la consommation métabolique suite à une réponse inflammatoire accrue, une hyperfiltration glomérulaire, une dialyse, une diminution de l'absorption gastro-intestinale ou une diminution du recyclage du déhydroascorbate en acide ascorbique (Chiscano-Camón et al., 2020).

D'après les recherches, la carence en enzymes antioxydants et de la synergie entre le virus du SRAS-CoV-2 et un agent pathogène bactérien, *Streptococcus pneumoniae* est la cause la plus probable de mortalité associée au COVID-19. Avec la progression en âge, la production de l'enzyme antioxydant catalase, qui catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène, s'abaisse; en conséquence, l' H_2O_2 commence à s'accumuler dans le corps. D'autre part, la production supplémentaire de H_2O_2 par les bactéries augmente la concentration de H_2O_2 jusqu'à un niveau critique dans les voies respiratoires. Le taux élevé d' H_2O_2 est responsable des dommages dans les poumons. En plus, il oxyde les composants clés du système immunitaire inné, arrête le processus d'activation de l'inflammasome et le supprime finalement. Ayant supprimé ; la réponse immunitaire innée ainsi que des lésions pulmonaires importantes, la coïnfection virale-bactérienne synergique conduit à une colonisation rapide des agents pathogènes au niveau des voies respiratoires. Le système immunitaire adaptatif se déclenche trop tôt et réagit de manière excessive, ce qui entraîne une libération écrasante de cytokines locales et systémiques et des hyper inflammations dans les poumons (Bayindi, 2020).

CONCLUSION

CONCLUSION

CONCLUSION

Actuellement, la pandémie au COVID-19 menace des millions de personnes à travers le monde. Puisque l'immunité protectrice n'existe pas chez l'homme, le virus est capable d'échapper aux réponses immunitaires innées. Il a la capacité de se proliférer sans cesse dans les tissus infectés, principalement pulmonaires.

Notre étude vise à identifier des marqueurs sanguins (plasmatiques et érythrocytaires) du statut oxydant/antioxydant (Vitamine C, MDA, activité de catalase) ainsi que des paramètres biochimiques (Cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine, acide urique, TGO, TGP, protéines totales plasmatiques et érythrocytaires) chez des personnes guéris de COVID-19 comparées à des personnes qui ont jamais contractées la COVID-19 ; considérées comme témoins. En parallèle, une enquête épidémiologique de type descriptif est réalisée auprès des participants volontaires guéris de COVID-19 afin de collecter des informations sur les caractéristiques démographiques (sexe, âge, état civil, wilaya), paramètres anthropométriques (poids, taille et IMC), des données socio-économiques (niveau d'étude, type d'emploi, source de revenus), les principaux indicateurs de santé tels que le groupe sanguins, présence de pathologie, prise de médicaments. D'autre part, nous avons posé des questions liées à l'infection au coronavirus telles que ; source de contamination, moyen de diagnostic, type de traitement (traditionnel ou médicamenteux), prise de compléments alimentaires, durée de l'infection, symptômes ressentis par les maladies ainsi que les symptômes ressentis toujours même après guérison.

La répartition de la population d'étude selon le sexe montre une prédominance féminine. De plus, les patients qui portent le groupe sanguin O⁺ sont exposés à un risque élevé d'infection par rapport aux autres groupes sanguins. Il est à signaler, que le taux de l'infection COVID-19 est élevé chez les patients non consommateurs de tabac.

Le symptôme le plus observé durant l'infection au COVID-19 est la fatigue suivi par la perte d'odorat, perte de goût, fièvre, migraine, toux sèche, troubles digestifs, sueur.... Le symptôme le moins fréquent est les courbatures. D'autre part, le symptôme le plus remarqué après guérison est la fatigue générale suivi par la diminution de la capacité physique et l'anxiété... tandis que, le symptôme le moins fréquent est les douleurs articulaires et musculaires. La durée de l'infection au COVID-19 est de l'ordre de 7 à 20 jours chez 29.86% de la population d'étude.

CONCLUSION

Après les expériences que nous avons menées en laboratoire, nous avons constaté que les teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides, HDL-C, acide urique, urée, TGO, TGP et protéines totales plasmatiques sont identiques entre les deux groupes. Par contre, les taux plasmatiques de LDL-C, créatinine et protéines totales érythrocytaires augmentent très significativement chez les cas comparés aux témoins tandis que, les taux plasmatique de la vitamine C, et les teneurs plasmatique et érythrocytaires en MDA sont similaires entre les deux groupes. L'activité de la catalase érythrocytaire diminue hautement significativement chez les cas comparés aux témoins, alors que, l'activité de la catalase plasmatique est pareille chez les deux groupes.

Afin de réduire le risque général de transmission et de l'infection au COVID-19, il est recommandé de :

- Éviter les contacts étroits avec des personnes suspects ou contaminées surtout ceux souffrant d'infections respiratoires aiguës ;
 - Lavage fréquent des mains, surtout après un contact direct avec des personnes malades ou leur environnement ;
 - Les personnes présentant des symptômes d'infection au COVID-19 doivent porter des masques de bonne qualité, ainsi que de respecter l'étiquette de la toux (maintenir la distance, couvrir la toux et les éternuements avec des mouchoirs ou des vêtements jetables et se laver les mains) et maintenir une distance vis-à-vis les gens;
 - Les établissements de santé doivent tenir une importance majeure à la pratique standard de prévention et de contrôle des infections, en particulier dans les services d'urgence ;
 - Les voyageurs souffrant des symptômes pendant ou après voyage sont appelés à consulter un médecin et de partager leurs antécédents de voyage avec leurs fournisseurs de soin de santé.
-
- En perspective, nous souhaitons améliorer ce travail en :
 - -Réalissant une enquête alimentaire détaillée afin d'identifier les habitudes alimentaires des personnes guéris ;
 - -Déterminant d'autres marqueurs du stress oxydatif à savoir la superoxyde dismutase, la glutathion réductase et peroxydase...
 - Analysant des micro-minéraux comme le zinc, le cuivre, le fer, le sélénium...

CONCLUSION

- - Faisant des tests statistiques afin de mettre en évidence toutes les corrélations possibles entre les différents variables qualitatives et quantitatives.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. -Guillon P, et al (2008). Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*, 2008. 18(12): p. 1085-1093.
2. 19-Berlin I, Thomas D (2020). Does Smoking Protect against Being Hospitalized for COVID-19? *Int J Environ Res Public Health*. 17(24): 9559.
3. Abobaker A, Alzwi A, & Alraied AHA (2020). Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol. Rep* 72, 1517–1528.
4. Agarwal A, Prabakaran SA (2005) Mechanism, measurement, and Prevention of oxidative stress in male reproductive physiology.
5. -Aidan V, Davido B, Mustafic H, Dinh A, Manse cal N, Fayssoil A (2020). Atteintes du système cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie à coronavirus 19. *Annales de cardiologie et d'angiologie* : 01-26.
6. -AL-Khikani, F H O (2020). The role of blood group in COVID-19 infection: More information is needed. *Journal of Nature and Science of Medicine*, 2020. 3(3): p. 225.
7. -Amundadottir L, et al (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics*, 2009. 41(9) : p. 986-990.
8. Arnold AP, Cassis LA, Eghbali M, Reue K, Sandberg K (2017). Sex Hormones and Sex Chromosomes Cause Sex Differences in the Development of Cardiovascular Diseases. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2017, 37(5):746–756. pmid : 28279969.
9. -Atamer A (2008). The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J. Int. Med. Res*, 36: 771-776p.
10. Ayres, JS (2020). The biology of physiological health. *Cell* 181, 250–269 (2020).
11. Bain BJ (2021). *Médecine* 49(4): 183-188.
12. -Bationo F, Savadogo A, Kabore D, Ouattara L, Ouedraogo HG, Savadogo B, Traore A (2015). "Storage influence on beta-carotene and alpha-tocopherol Contents of solar-dried *Spirulina platensis* (Spirulina). *African Journal of Food Science*. 9(12): 546-554.
13. -Baudin B (2006). Oxidative stress and cardiovascular pathologie. *MT Cardio*. 2(1): 43-52.
14. -Bayindir, Mehmet and Bayindir, Eren E (2020). Synergic Viral-Bacterial Co-Infection in Catalase-Deficient COVID-19 Patients Causes Suppressed Innate Immunity and Lung Damages Due to Detrimental Elevation of Hydrogen Peroxide Concentration.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Available at SSRN :<https://ssrn.com/abstract=3648292> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3648292>
15. -Becker RC (2020). COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy *JThromb Thrombolysis*. 50: 499-511.
 16. -Bénézit F, Armange L, Picard L, Paz DL, Pronier C, Patrat-Delon S, Tattevin P (2020) .*Médecine et Maladies Infectieuses*. 50(Issue 6) : S79
 17. Booth CM et al(2003). Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area.*JAMA* 289, 2801–2809 (2003).
 18. Cadet J, Bellon S, Berger M, Bourdat AG, Douki T, Duarte V, Frelon S, Gasparutto D, Muller E, Ravanat JL, Sauvaigo S (2002) . Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol Chem*. 383(6): 93.
 19. -Català A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, A Rodríguez-Villa, et al(2020). Maculopapular eruptions associated to COVID-19: a subanalysis of the COVID-Piel study. *Dermatol Ther*. 10. e14170, 10.1111/dth.14170.
 20. -Cecchini R, Cecchini AL(2020). SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020 Oct; 143: 110102. Doi : 10.1016/j.mehy.2020.110102
 21. -Cecchini R, Cecchini AL (2020). *Médical Hypothèses* 143 (2020) 110102
 22. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 193(1): 265-275.
 23. -Cheng Z, Zhou J, To K , Chu KH, Li, C., Wang D, ... Yuen, K. Y. (2015). Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A (H1N1) influenza and A (H7N9) influenza. *The Journal of Infectious Diseases*, 212, 1214– 1221. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv246>
 24. -Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodríguez JC, Ruiz-Sanmartín A, Roca O , Ferrer R (2020). Vitamin C levels in patients with SARS-CoV2-associated acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* (2020) 24:522. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03249-y>.
 25. Cho ER, Jha P, Slutsky AS (2020). Smoking and the risk of COVID-19 infection in the UK Biobank Prospective Study. *medRxiv*. Doi : 10.1101/2020.05.05.20092445.
 26. -Claiborne A (1985). Catalase activity. In: Greenwald, R.A., Ed., *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*, CRC Press, Boca Raton, 283-284.
 27. *Clin Med (Lond)*. (2020) clinmed.2020-0187 <https://doi.org/10.7861/clinmed>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

28. -Davenne E, Giot J-B, Huynen P (2020). Coronavirus et Covid-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev. Med. Liege*. 75 : 4 : 218-225.
29. -Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont R (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Ed. Lavoisier, Paris. 587.
30. -DELATTRE J, Jean-Louis B, Dominique BR (2007). Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques (broché). Lavoisier. ISBN 978-2-7430-1955-6.
31. -Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Ketaki S, Saroj S, Lele R D (2004). Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. *Journal of Association of Physicians of India (JAPI)*. Vol. 52. 794-804.
32. -Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Singh Malik Y, Pal Singh K, Wanpen Chaicump W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Mora AJ (2020). Les correspondants. *Clin Microbiologie Rev.* 33(4): e00028-20.
33. -Dhama K, Khan Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Singh Malik Y, Chaicumpa D, Bonilla-Aldana K, Alfonso J, Morales R (2020). *Journal List Clin Microbiol: Revv.* 33 (4).
34. -Draper HH, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186: 421-431.
35. -El Hage W, Hingrayc BC, Lemognede CA (2020). *L'Encéphale.* 46(2020) S73-S8.
Elibol, E. (2021). Otolaryngological symptoms in COVID-19. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(4), 1233-1236.
36. -Eliea B, Alizona S (2020). *Revue Francophone des Laboratoires* • N° 526 •
37. Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Justine H, Guillaume R, Christophe B, Lionel H, Delvenne P, Jean-Marie K, Stéphane B, DELANAYE, Jouret, François P (2020). Atteintes rénales de la COVID-19 : *Rev Med Liege* ; 75: S109-S114.
38. Ester Bauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Rad Biol. Med.* 13: 341.
39. -Faivre Cl, Lejeune L, Staub H, Goetz P (2006). *Zingiber officinale* Roscoe,
40. -Favier A (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique* : 108 -115.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

41. -Favier A (2003). Laboratoire Lésions des acides nucléiques, Centre d'Étude Nucléaire de Grenoble, rue des Martyrs, 38054 Grenoble l'actualité chimique - novembre-décembre. page108-109.
42. FereshtehMehri Ph D ,Amir Hossein Rahbar Ph D PhD,ElahTalebiGhane PhD ,Bahram Souri Ph D,MaryamEsfahani Ph D(2021). The comparison of oxidative markers between Covid-19 patients and healthy subjects<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.06.004>.
43. Ferrari RC, Ceconi S, Curello A, CargnoniO, AlfieriA,Pardini P, MarzolloO, Visioli (1991).Oxygen free radicals and myocardial damage : protective role of thiol-containing agents. Am J Med. 91(3):95-105
44. Gilani S, Roditi R, Naraghi M (2020).COVID-19, and anosmia in Tehran Iran. Med Hypotheses 141 :109757.
45. Gjyshi, O., Bottero, V., Veettil, M. V., Dutta, S., Singh, V. V., Chikoti, L., & Chandran, B. (2014). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induces Nrf2 during de novo infection of endothelial cells to create a microenvironment conducive to infection. *PLoS pathogens*, 10(10), e1004460
46. Gonzalez MJ, NMD (2020).Orthomolecular Medicine News Service: Personalize Your COVID-19 Prevention.
47. -Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C,Gulyaeva AA, et al(2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group BioRxiv (2020) 2020.02.07.937862<https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
48. Grainger R, Machado PM, Robinson PC (2021).Volume 35, Issue 1, March 2021, 101657. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. 35(Issue 1). 101657.
49. -Grainger R, Pedro M, Machado, Philip C, Robinson (2021).Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease : Epidemiology and outcomes. Best Pract Res ClinRheumatol. 35(1) : 101657. Doi : 10.1016/j.berh.2020.101657
50. -HalengJ ,PincemailJ, Defraigne JO, CHarlierC , CHaPell JP(2007) .Le stress oxidant. Rev Med Liege2007; 62: 10: 628-638.
51. -Halliwell B (1996).Antioxidants in human health and disease.AnnuRevNutr. 16:33-50.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

52. -Hamma SA ,Nouri N, Fergani I, Lekhal A, CHERIET S, ABADI N, LEZZAR A, BENLATRECHE C(2015). Laboratoire de Biochimie, CHU Constantine.50Jam Vol XXIII, N°2 Mars/Avril 2015.pp188-191.
53. -Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B (2020). Osborn Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J ClinPathol.* 73: 239-242.
54. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J,Cooke GS, et al(2020).Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a postmortem study.*Lancet Microbe.* 1: 245-253.
55. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH,Villalba JA, et al (2020).Lung histopathology in COVID-19 as compared to SARS and H1N1 influenza: a systematic review *Chest.*[S0012-3692(20)34868-6].
56. -Hofman P,Copin MC,Tauziede-Espariat A, Adle-Biassette H, Fortarezza F,Passeron T, Salmon I,Calabrese F(2020).*Annales de Pathologie.* 41(1) : 9-22.
57. Hozhabri H, PiceciSparascio F, Sohrabi H, Mousavifar L, Roy R, Scribano D,De Luca A, Ambrosi C, Sarshar M (2020).*Journal ListInt J Environ Res PublicHealthv.*17(16):7459861. <https://doi.org/10.1051/ocl.2011.0375>
58. Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B, et al (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus *PLoSPathog.*
59. Imran A, Omar M L Alharbi (2020). COVID-19: disease, management, treatment, and social impact *Sci Total Environ,* p. 138861, 10.1016/j.scitotenv.2020.138861
60. -Iwalewa EO, Naidoo V, Bagla V, Eloff JN (2009). Nitric oxide producing effect of
61. -JacotaSK, Dani HM (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent.*Analytical Biochemistry.* 127(1):178-182.
62. -Janicki-Deverts D , Cohen S , Matthews KA , Gross MD , Jacobs DR (2009). Socioeconomic status, antioxidant micronutrients, and correlates of oxidative damage: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Psychosom.Med.* 2009; 71:541–548.doi: 10.1097/PSY.0b013e31819e7526.
63. -Kander MC, Cui Y, Liu Z(2017).Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 2017;21:1024–1032. doi: 10.1111/jcmm.13038.
64. -Kettani Z (2020).Échelle de somatisation : faire la différence entre les symptômes du Covid-19 et la somatisation chez le jeune adulte et chez les sujets âgés. p07.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

65. Kim HJ, Kim CH, Ryu JH, et al (2013). Reactive oxygen species induce antiviral innate immune response through IFN- λ regulation in human nasal epithelial cells *Am J Respir Cell Mol Biol*, 49 (2013), pp. 855-865.
66. King GL, Loeken MR (2004). Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell. Biol.* 2004;122:333–338. Doi : 10.1007/s00418-004-0678-9.
67. Klinken SP (2002). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 34(Issue 12): 1513-1518.
68. -Koechlin-Ramonatxo C (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition Clinique et métabolisme*. 20: 165-177.
69. Komaravelli N, Casola A (2014). Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*, 5 (2014), Article 1000141
70. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, ... Penninger JM (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875– 879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
71. -Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al (2020). Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 173: 350-361.
72. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P et al (2020) Clinical, and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease. *J Intern Med* 1(2) :120–157
73. -Levervex, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M (2001). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer, France. 957p.
74. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020 Mar 11:1-8.
75. -Li Y, Cao Z, Zhu H, Michael TA (2005). Differential roles of 3H-1,2-dithiole-3-thione-induced glutathione, glutathione s-transferase and aldose reductase in protecting against 4-hydroxy-2-nonenal toxicity in cultured cardiomyocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 439(1): 80-90.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

76. Li Yang, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y & Zhang Y(2020).Signal Transduction and Targeted Therapy:REVIEW ARTICLEOPENCOVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics.5(128). DOI <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
77. -Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, et al(2020).Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brainFront. Med. 14: 533-541.
78. Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, Sandberg K (2010). Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17beta-oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biology of sex differences* 2010, 1(1):6. Pmid: 21208466
79. -Liu W, ZhouP,Chen K, Ye Z, Liu F, Li X, Na He, Wu Z, Zhang Q, Gong X, Tang Q, Du X, Ying Y, Xu X, Zhang Y, Liu J, Li Y, Shen N, Couban RJ, Quazi I , Ibrahim, Guyatt G , et Zhai S (2020). Efficacité et innocuité des agents antiviraux contre le SRAS-CoV-2, selon des données d'études sur la COVID-19 et d'autres infections virales aiguës : revue systématique et méta-analyse. *CMAJ*. 192(47): E1585–E1596. DOI : 10.1503/cmaj.200647-f
80. -Mahieu R, Dubée V(2020). Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actualités Pharmaceutiques : Revue Actualités Pharmaceutiques*. 1623 <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.006>
81. -Marc F, Davin A, Deglene-Benbrahim L, Ferrand C, Baccaunaud M and Fritsch P (2004). Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments.*Medicine/sciences*, 20(4) : 458-463.
82. Mehta S (2020).Nutritional status and COVID-19: an opportunity for lasting change?
83. -Menter T,Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction *Histopathology*, 77: 198-209.
84. -Morris AA , Zhao L , Patel RS , Jones DP , Ahmed Y , et al(2012). Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (meta-health) study. *Metab.Syndr.Relat.Disord*. 2012;10:252–259. doi: 10.1089/met.2011.0117.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

85. -Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M (2020). Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 10.1111/liv.14730.
86. -Newsholme P, Haber E, Hirabara S, Rebelato E, Procopio J, Morgan D, Oliveira-Emilio H, Carpinelli A, Curi R (2007). "Diabetes associated cell Stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *The Journal of physiology.* 583(1): 9-24.
87. -Ntyonga-Pono MP (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?. *Pan Afr Med J*, 35 (Suppl 2) (2020), p. 12
88. p. e1006698, 10.1371/journal.ppat.1006698
89. -Pallet V, Enderlin V (2011). Vitamine A ET vieillissement cerebral. *OCL.* 18(2):68-75.
- a. Patanavanich R, Glantz SA (2020). Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020; 22(9):1653–1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.
90. *Phytothérapie*, 2: 99-102p.
91. -Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 383: 590-592.
92. -Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al (2020). Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*, 98 (2020), pp. 75-81.
93. -Sardu C, et al (2020). Implications of ABO blood group in hypertensive patients with covid-19.
94. -Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y (2020). Devilishly radical NETWORK in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*; 77 :100741. Doi : 10.1016/j.jbior.2020.100741.
95. Scudeller G (2021). La vitamine C et le SARS Cov-2. *Hegel.* 2 : 132-141.
96. Siddiqi H K, Mehra M R (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 39, 405–407 (2020).
97. Simons D, Shabab L, Brown J, Perski O (2020). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7) Qeios. 2020 doi: 10.32388/UJR2AW.8.
98. Six extracts from *Harunganamadagascariensis* Lam. Ex Poiret (Guttiferae) stem bark. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3(1) : 14-21.
99. -Skulachev VP, Anisimov VN, Antonenko YN, Bakeeva LE, Chernyak BV, et al(2009). An attempt to prevent senescence : a mitochondrial approach. *Biochim.Biophysdoi* : 10.1016/j.bbabbio.2008.12.008.
100. -Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al(2020).Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 98: 219-227.
101. -Su S, Shen J, Zhu L,Qiu Y, He JS,Tan JY (2020). Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges.*TherapAdvGastroenterol*. 13. [1756284820934626]
102. -Taqaort N,Chadli S (2020).*Nutrition Clinique et Métabolisme* 34(Issue 3) : 211-215.
103. -Toussaint JF, Jacob MP, Lagrost L, Chapman J (2003).*L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques*. Ed.Elsevier Masson, Paris. 776 p.
104. -Unudurthi SD,Luthra P, Bose RGC, McCarthy JR, MI(2020). *KontaridisCardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure*. *Life Sci*. 260: 118482, 10.1016/j.lfs.2020.118482
105. VanWesten-Lagerweij NA, Meijer E, MeeuwssenEG , et al (2021). Are smokers protected against SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? The origins of the myth.npj *Prim. Care Respir. Med*. 31, 10 (2021).<https://doi.org/10.1038/s41533-021-00223-1>
106. -Vincent AM, Russell JW, Low P, and Feldman EL(2004). »Oxidative stress In the pathogenesis of diabetic neuropathy." *Endocrine reviews*, 25(4): 612-628.
107. -Vinogradova MS (2020). Maître-assistant du département de languesÉtrangères, Université d'état agro technologique de Tavria de DmytroMotorny.Le coronavirus en chiffres : comment l'économie mondiale a changé. Site Internet. URL:<https://www.bbc.com/ukrainian/features-51994936>
108. -Wang B, LiR, Lu Z, Huang Y (2020). Meta-analysis: Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 12(7): 6049-6057.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

109. -Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al(2020).SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19.J Hepatol. 73: 807-816.
110. -Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al(2020). OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature.Doi : 10.1038/s41586-020-2521-4.
111. -Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H (2020).Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 158: 1831-1833.
112. Yonghyun L, Pokkee M, Seonggu L, Shin W (2020).Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. J Korean Med Sci 35(18) :e174
113. Yu X, Yang R (2020). COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. Influenza Other Respir. Viruses <https://doi.org/10.1111/irv.12743>.
114. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al(2020).First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights Infection, 48: 773-777.
115. Zhang JJ et al(2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
116. Zhao J, et al (2020).Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. MedRxiv,
117. -zimmer C (2020). Covid-19 Risk Doesn't Depend (Much) on Blood Type, New Studies Find.

ANNEXES

ANNEXE

1. Partie enquête

Tableau A1. Répartition de la population d'étude selon le sexe

Sexe	Féminin	Masculin
%	85.71	14.29

Tableau A2. Répartition de la population d'étude selon la pratique ou non d'une activité professionnelle

Activité professionnelle	Oui	Non
%	62.85	37.15

Tableau A3. Répartition de la population d'étude selon la consommation ou non des produits de tabac par les participants à l'enquête

Consommation de tabac	Oui	Non
%	3.21	96.79

Tableau A4. Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin

Groupe sanguin	O ⁺	A ⁺	B ⁺	AB ⁺	A ⁻	O ⁻	B ⁻	AB ⁻
%	37.85	31.87	13.94	7.17	5.18	2.39	1.20	0.40

ANNEXE

Tableau A5. Répartition de la population d'étude selon la source de contamination

Source de la contamination	Famille	Milieu de travail	Autres	Amis
%	53.88	27.34	13.88	4.90

Tableau A6. Répartition de la population d'étude selon le type de traitement suivi

Type de traitement	Traitement médicamenteux	Traitements médicamenteux et traditionnel	Traitement traditionnel
%	46.91	38.27	14.81

Tableau A7. Répartition de la population d'étude selon la durée de l'infection

Durée de la l'infection	Une semaine	7 jours à 15 jours	15 jours à 20 jours	20 jours à 30 jours	Plus de 1 mois
%	8.14	29.86	26.24	16.74	19

ANNEXE

Tableau A8. Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant chez les témoins et les cas

Marqueurs	Témoins	Cas
Vitamine C (mg/ml)	24.91 ± 0.45	28.78 ± 0.65
MDA plasmatique (µmol/l)	1.10 ± 0.04	0.87 ± 0.01
MDA érythrocytaire (µmol/l)	24.33 ± 0.40	26.67 ± 0.62
Activité de la catalase plasmatique (UI/ml)	0.0006 ± 0.0001	0.0007 ± 0.0001
Activité de la catalase érythrocytaire (UI/ml)	9.68 ± 0.30	2.77 ± 0.18***

1.FICHE ENQUETE

N° :

Age :

Sexe :

Adresse :

Poids :

Taille :

A-Niveau socio-économiques

1-Etat civil :

Marié(e) célibataire divorcé(e) veuf (ve)

2-Niveau d'études :

Primaire moyen (CEM) secondaire (lycée) universitaire
Non scolarisé

3-Travaillez-vous ?

Oui non si oui précisez votre travail :.....

Si non, quelle est la source de votre revenu ?.....

4-Etes-vous étudiant ?

Oui non

Quelle est votre spécialité ?.....

5-Consommez-vous du tabac ?

Oui non

6-Si oui quel type de tabac ?

Cigarette chicha tabac à chiquer tabac à priser

7-Quel est votre groupe sanguin ?.....

8-Souffrez-vous d'une pathologie ?

Oui non

Si oui, laquelle ?.....

9-Prenez-vous des médicaments ?

Oui non Si oui, lequel ?.....

B-Covid-19

1-Moyens de protection

ANNEXE

Avez-vous utilisé les moyens de protection ?

Oui non

Si oui :

Masque (bavette)medical(e) gel gant autre

Si autre préciser.....

Si non, pourquoi ?.....

2-Origine de la contamination

Milieu de travail famille amis autres

Si autres, précisez :

3-De quels symptômes avez-vous souffert ?

Perte de gout perte de l'odorat Difficultés respiratoires (dyspnée

Troubles digestifs (vomissement, diarrhées) Courbatures (douleurs)

Toux sèche Fièvre sueurfrissons éternuements

Dépression Douleurs thoracique troubles cognitives trouble de mémoire

tachycardie Migraine fatigue Si autres préciser

4-Durée de la maladie

Combien a-t-elle duré la maladie ?.....

5-Moyen de diagnostic

PCR Sérologie Scanne autres tests

Si autres, précisez.....

6-Stade de la maladie

7-Etiez-vous hospitalisé ?

Oui Non

8-Etiez-vous admis en soins intensifs ?

Oui Non

Etiez-vous sous ventilation artificielle ?

Oui Non

9-Traitement

Traditionne médicamenteux

Si traditionnel lesquels ?.....

Si médicamenteux lesquels ?.....

10-Avez-vous pris des compléments alimentaires

Oui Non

ANNEXE

Si oui lesquels ?.....

11-Depuis quand êtes-vous guéris ?.....

12-De quels symptômes souffrez-vous toujours ?

Fatigue générale difficultés respiratoires troubles de mémoire

Tachycardie **au moindre effort** Douleurs thoraciques troubles de concentration

dépression **anxiété douleurs articulaires ou musculaires diarrhées**

Récidive d'anosmie ou d'agueusie **capacités physiques diminuées**

Troubles digestives troubles cutanés

13-Après combien du temps avez-vous repris votre vie professionnelle ?.....

14- D'après vous, Peut-on attraper le Covid-19 une deuxième fois ?

Oui Non

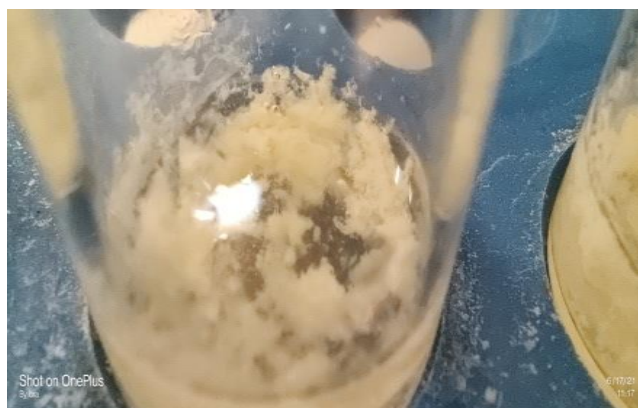
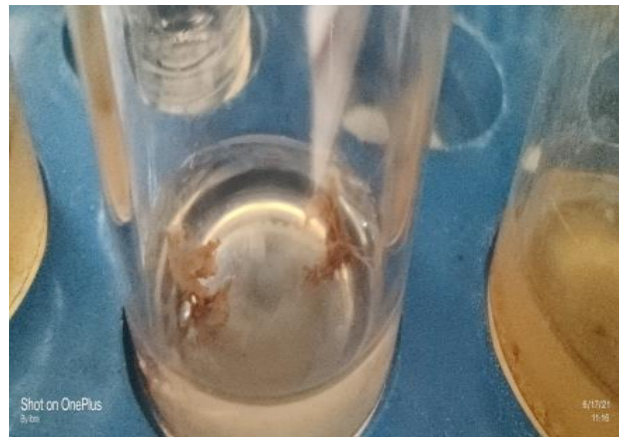
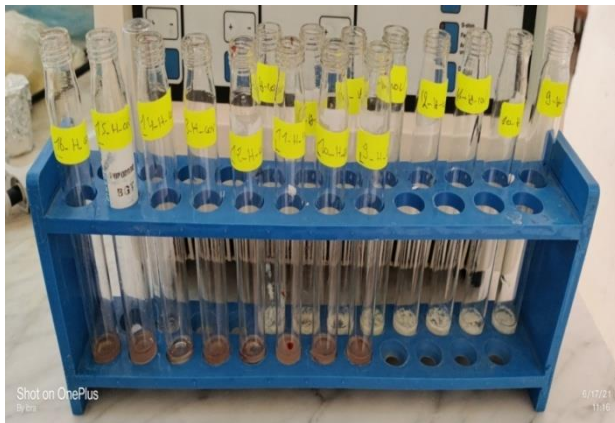
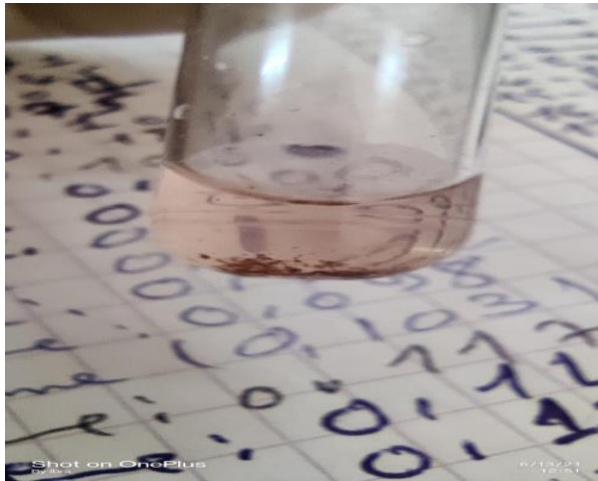
Si non, pourquoi ?.....

ANNEXE

1. Photos montrant les différentes étapes des techniques de dosage



Figure 1. Préparation du lysat érythrocytaire (photos originales)



Figures.2. Dosage du MDA plasmatique et érythrocytaire (photos originales)

ANNEXE

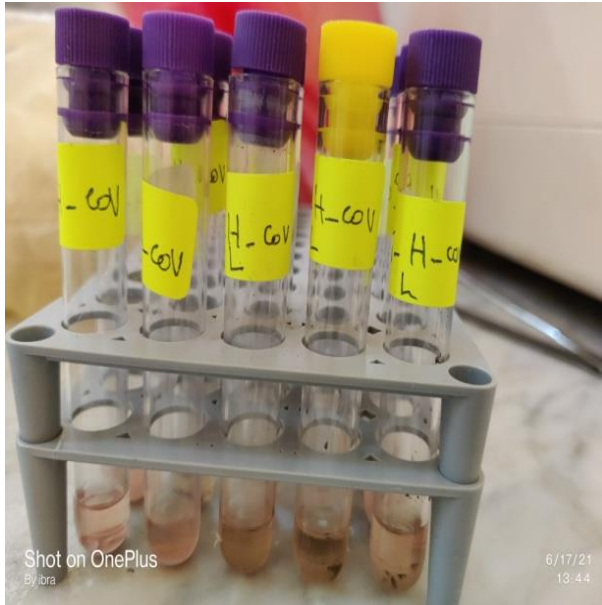


Figure.3. Dosage de la vitamine C plasmatique (photos originales)

ANNEXE

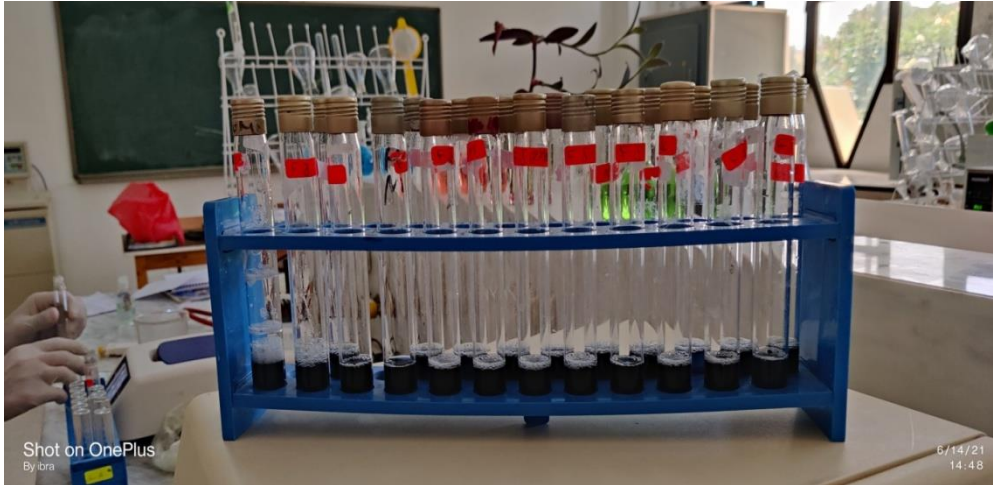


Figure.4. Dosage des protéines totales érythrocytaires (photos originales)

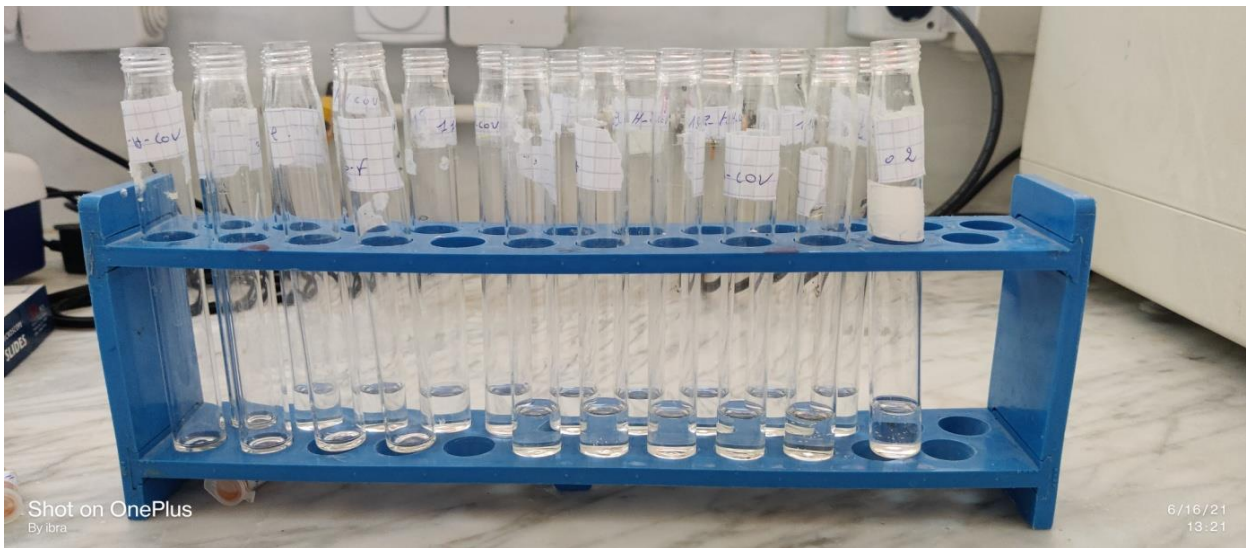
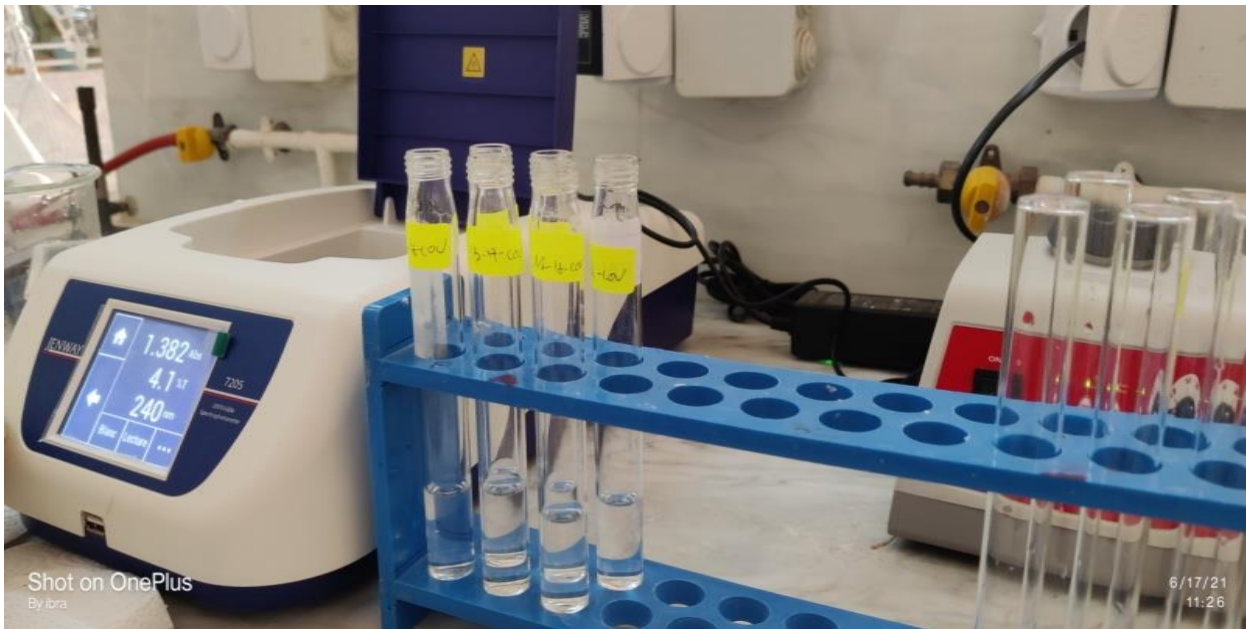


Figure.5. Détermination de l'activité de catalase plasmatique et érythrocytaire (photos originales)

ANNEXE



Figure.6. Différents échantillons cas et témoins utilisés dans les dosages (photos originales)

2. Différents matériels du laboratoire



Figure.7. Centrifugeuse (photos originales)

ANNEXE



Figure.8. Vortex (photo originale)



Figure.9. Agitateurs (photos originales)

ANNEXE

3. Photos montrant les différents réactifs utilisés dans les dosages

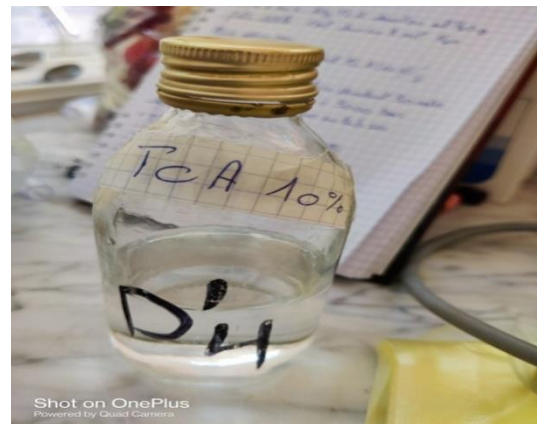
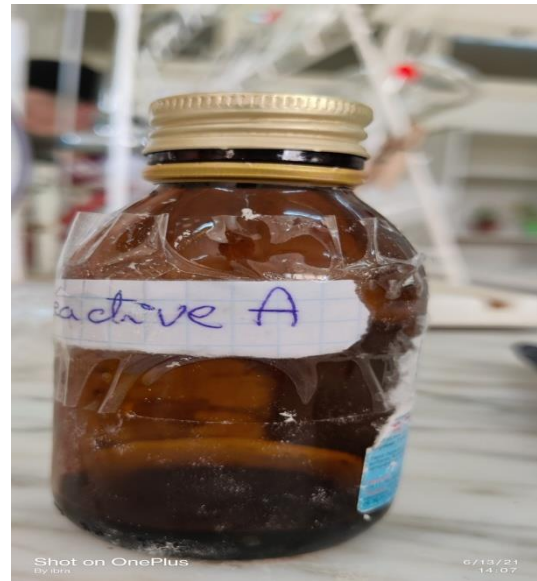
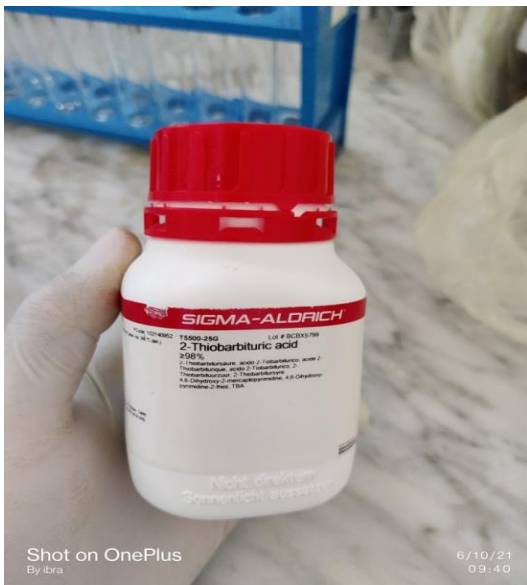
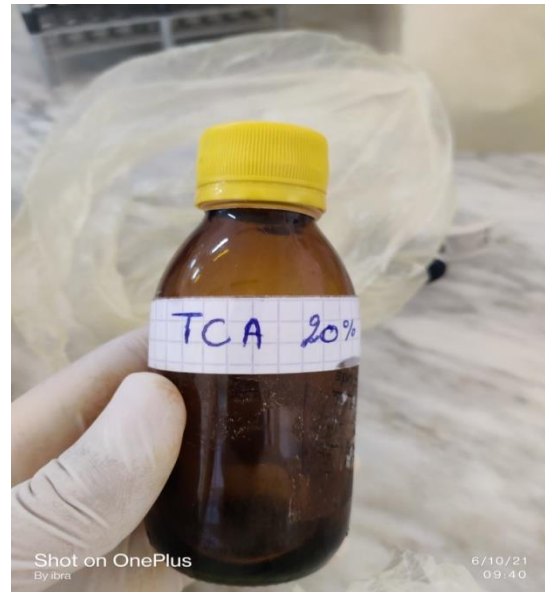
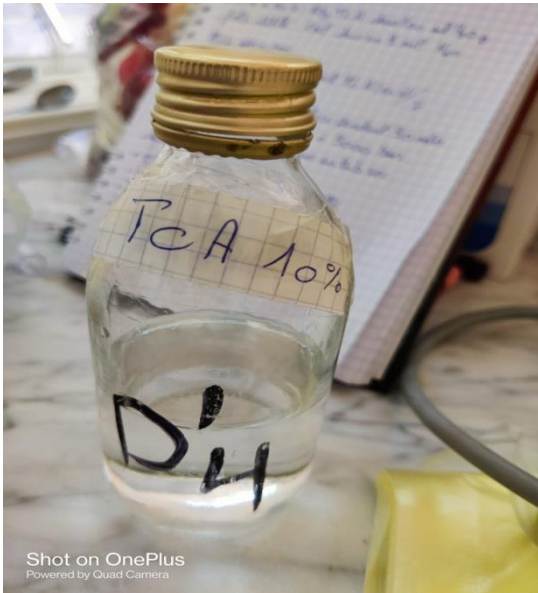


Figure.10. Une partie de réactifs utilisés dans les dosages (photos originales)