République Algérienne démocratique et populaire
ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche
Université Yahia Fares de Médéa
faculté Des Sciences

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention d'un diplôme de master II en science de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Thème :

Etude épidémiologique rétrospective de l'incidence de la Covid -19 dans la région de Médéa

Présenté par :

- Boukhedimi Nawel
- Talaiche Selma
- Hadj hamdi Raounek

Membre de jury	Grade	Etablissement	
Dr.Bachen.M	MCA	Université Yahia Fares	Examinateur
Dr.khames .M	MCA	Université Yahia Fares	Examinateur
Pr.Benachour.K	MAHU	Université Yahia Fares	Encadreur

Promotion : 2020/2021

Remerciement

Nous remercions en premier lieu Allah le tous puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de prés ou de loin à la réalisation de ce travail, en commençant par notre chère professeur Mme Benachour Karine ,pour avoir accepté de diriger ce travail ,pour son aide ,ses encouragements ,ses ses précieux conseils ,sa confiance et sa patience ....tout au long de la période de la réalisation de ce mémoire.

Nous n'oublierons jamais notre cher ex doyen Dr Oumona Mustapha nous avons l'honneur d'être parmi vos étudiants.

Nous remercions profondément les membres du jury , qui ont sacrifié de son temps afin d'évaluer ce travail .toutes nos gratitudes

Nous adressons également nos remerciements à Dr Mokhtari pour sa gentillesse, sa disponibilité et son immense bienveillance

Um grand Merci à tous nos enseignants et nos enseignantes pendant notre cursus universitaire.

Dédicace

Au nom de dieu le tout-puissant

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à madame Benachour Karine pour son engagement, son aide et ses précieux conseils qu'elle a sus me transmettre tout au long de ce projet. Je tiens à la remercier tout particulièrement pour son soutien durant toute cette année.

Je souhaite témoigner de la richesse de cette année au travers d'un corps professoral passionné, déterminé et qui a toujours su manifester son soutien. Je remercie toutes ces personnes qui ont contribué au renforcement de mes connaissances et qui m'ont donné les outils indispensables à la poursuite de mes études.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques m'ont permis de mener à bien mon travail.

Un grand merci à l'ensemble de ma famille et plus particulièrement à mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs" Amel","Soumia" et ma jumelle "Fatima Zohra" mon cher frère "hamza "pour leur amour, leur confiance, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel qui m'a permis de réaliser les études pour lesquelles je me destine et par conséquent ce mémoire.

Merci à mon fiancé, Abdallah pour m'avoir encouragée et épaulée durant toutes mes études.

Je souhaite particulièrement remercier mes Collègues pour leurs accompagnements, leurs soutiens et leurs amitiés durant toutes ces années.

Nawel

Dédicace

À l'aide du dieu tout puissant .qui m'a tracé le chemin de ma vie.

À mes chers parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous aves Consenti pour mon instruction et mon bien être .je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous mes portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. puisse Dieu ,le Très Haut vous accorder santé, bonheur et longue vie et fière d'être votre fille .

À mes adorables frères : «Fodil » « «Zinou » et « Djafer »ma chère soeur « Hadia. » Je vous souhait une vie pleine de bonheur et de succés et que Dieu .le tout puissant.vous protège et vous garde. Et une spèciale dédicace à Mes grands-parents.

.À mon cher marie « Djamel »L'homme de ma vie et précieux offre de dieu, merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse ,pour donner du goût et du sens à notre vie .en témoignage de mon amour ,de mon admiration et de ma grande affection. , je te prie de trouv.er dans ce travail l'expression de mon estime et mon s'incère attachement.je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui n'ont cessé de m'encourager surtout ma deuxième soueur «Fouzia »

En fin je remercie mes deux chers binômes sousou et nounou

Rawnek

Dédicace

Je dédie cd travail: A mes parents les plus chers au monde mon cœur « mama »et mon espoir. « papa » symbole de sacrifice, de tendresse et d'amour, vous aves combles ma vie de tendresse d'affection et de compréhension. Rien au monde ne pourrait compenser les effort et les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être , et la poursuite de mes études. Aucune dédicace .ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond amour que je vous porte .puisse dieu vous procur santé bonheur et longue vie

,A mes chères sœurs « .batoul. » ,« hala », « .kawther » A mon cher frère « abd rahmen » Pour leur amour ,leur affection, leur soutien et leur encouragement. A ma grand mère « Baya » la fleur de la famille et surtout ma chére enseignante qui ma soutenue depuis l'enfance «Faiza. ».

A mes camarades Ikram , Nawel, et Rounek .

A celui que j'aime beaucoup mon cher fiancé « Mohamed » ton amour ,ton soutien, ton aide ont été pour moi une source de courage et de confiance . Ou 'il me soit permis aujourd'hui de t'exprimer mon profond amour et ma grande reconnaissance ,j'implore Dieu qu'il nous apporte bonheur ,et nous aide à réaliser tous nos vœux , Merci à toi

Finalement je dédie a toute mes familles Talaiche ,Ben hamouda et Fodil..

Selma

Table des Matières

Liste des Figures et Tableaux

Liste des Abréviations

Résumé

Introduction

Partie bibliographique.

Chapitre I : Généralités.

I. Émergence et propagation ……..1

II. Le virus de sars-Cov-2 …….....5

II. 1. Structure ……5

II. 1.1. La protéine S……..……..6

II. 1.2. La protéine E ……..….....6

II. 1.3. La protéine M ……...……..……7

II. 1.4. La protéine N ……...7

II. .1.5. Protéines non structurelles (nsp1-16)…….....7

II. 2. Modes de transmission …….....8

II. 3 . Incubation …….…….....9

II. 4. Cycle de réplication du SARS-CoV-2 …….……9

II. 4.1. L'entrée du SRAS-Cov-2 …….....9

II. 4.2. La réplication …….....11

II. 4.3. L'assemblage et libération ……...……12

II. 5. Le récepteur ……...…….....12

II. 5.1. ACE2 dans l'organisme……..…….....12

Chapitre II: Pathogénèse et pathophysiologie

I. La réponse immunitaire innée…….....14

I. 1. Voie de détection des acides nucléique…….....14

I. 1.1. Voie de RLR…….…….....15
I. 1. 2. Voie de TLR……...……...……15
I. 1.3. Voie de NOD……..18
II. La réponse immunitaire adaptative…….……20
III. .réponse immunitaire saine……...…...21
IV. .Réponse immunitaire défectueuse……..….....21
IV. ***1.*** *Orage* cytokinique 22
IV. 2. Syndrome de détresse respiratoire aigue…….....23
IV. 3. La fibrose……24
IV. 4. Implication du SRAS-COV-2 dans le processus de coagulation…….....25
V. .Echappement du système immunitaire ……..……27
VI. Les morts cellulaire impliqué lors une infection par Covid 19…….....28
VI .1. Nétose…….…...28
VI .2. Pyroptose…….....30
VI .2.1.voie de signalisation…….....30
VI .3. Ferroptose…….…….31
VI .3.1. Voie de signalisation……...……...…….....31
VI .4.L'apoptose……...……...32
VI .4.1. Lors de la réplication……..33
VI .4.2. Aux stades ultérieurs de l'infection…….....34

Chapitre III : présentation clinique et complications

I. Tableau clinique……..……..35
I.1. la forme asymptomatique……..……35
I.2. la forme symptomatique……..……..35
I..3. Manifestations……..……36
I. 3.1. Manifestation cardiaque……..……...…….....36
I. 3.2. Manifestation gastro-intestinal…….…….....36
I. 3.3. Manifestation hépatique…….……...…...37
I. 3.4. Manifestation rénal…….....37
I. 3.5. Manifestation neurologique…….....37
I. 3.6. Manifestation olfactives et gustative…….……37
I. 3.7. Manifestation oculaire…….……38

I. 3.8.Manifestation cutanées……..….....38
II. Facteurs de risque…….....38
II.1. Sexe……..38
II.2. Grossesse…….....39
II.3. Obésité……..39
II.4. Diabète…….....39
II.5. Cancer…….....40
II.6. Asthme……..40
II.7.ABO……...40
II. 8. Age……....41
III. Diagnostique……...……41
III.1. Test moléculaire……....41
III.2. Test sérologique……....42
III.3. Autre évaluation de laboratoires…….....42
III.4. Modalité d'imagerie…….....42
III.4.1. Radiographie du thorax…….....43
III.4.2. Tomodensitométrie thoracique……43
IV. Thérapies pharmacologiques……..……43
IV.1. Anti viral …….....44
IV.2. Agents immun modulateurs…….....44
IV.3. Gestion de l'oxygénation et de la ventilation dans le COVID-19……..…...45
IV. 4.Vaccins..……..……..……..……46
IV.4.1. Vaccins à ARNm…..……...……46
IV. 4.2. vaccin a base d'un vecteur viral…….....47
V. Poste Covid …….……47
V. 1. Symptômes respiratoire…….....48
V. 2. Symptômes neuronal et cardiaque …….....48
V. 3. Symptômes gasto- intestinal ……49
V. 4. Symptômes endocriniennes …….....49
V. 5. Facteur de risque lié au syndrome poste Covid…….……...50

VI. La réinfection ……...……50
VI. 1. L'identification de la réinfection ……..…….50
VI. 2. Les facteurs de risque de réactivation ……..……..…..51

Chapitre IV : Matériels et méthodes

I. Matériel……..…….…….52
I. 1. Présentation de site de l'étude …….……..……...52
I. 2. Objectif de l'étude…….……..…….....52
I. 3. Cadre de l'étude …….…….……53
I. 3.1Le chef lieu de la wilaya de Médéa …….……..……53
II. Méthode ……..……53
II. 1. Stratégie de l'étude ……...……..…....53
II. 2. Population de l'étude ……...……..…...53
II. 3.Méthode d'échantillonnage ……..……..…...54
II. 3.1. Critères d'inclusion ……..……54
II. 3.2. Critères d'exclusion …….……..54
II. 4 . Les données collectées …….…….……...54
II.4.1. Données sociodémographiques……..…….……54
II.4.2. Données clinique ……...…..……54
II.3.3. Données sérologiques …….…...54
II.3.4. Données radiologiques …….....55
II. 5. Outils de collecte des données…….....55
II. 5.1.Fiche d'information/ fiche d'observation (annexe01)……...……55
II. 5.2 . Questionnaire 02(annexe 02) …….…...55
II. 6. Considérations éthique …….....55
II. 7. Difficultés rencontré …….……56
II. 8. logiciels utilisé……...56

Chapitre V: résultats et discussion

I. Répartition des cas de la Covid-19 dans la commune de Médéa……..57
II. Distribution de la Covid-19 selon le genre et l'âge ……58
II.1. Selon le genre …….....58

II.2. Selon l'âge ……..…..……60

II.3. Selon l'âge et le genre ……..…….....63

III. Covid -19et et groupes sanguins ABO……...……65

IV. Répartition de la Covid-19 selon les symptômes ……..…….67

IV.1. Répartition des symptômes selon l'âge et le genre……..67

IV.1.1. Symptômes selon l'âge ……..…….68

IV.1.2. Symptômes selon l'âge et le sexe…….……..70

V. Covid et Comorbidités ……71

V.1. Comorbidités et sévérité de la covid-19..…….....71

V.2. Comorbidités selon l'âge et le sexe……74

VI. Les complications liées à la covid-19 ……...……..76

VI.1. Complications selon l'âge et le genre ……..77

VI .2. Complications selon le groupe sanguin ……..78

VI.2.1. Diabète et groupe sanguin……...……..78

VII. Sévérité de l'atteinte pulmonaire à covid-19……..79

VII.1. sévérité selon l'âge ……..……..79

VII.2.Sévérité et mortalité selon le sexe…….....81

VIII. Hospitalisation par genre et par âge et admission en soins intensifs……..…..……83

VIII.1. Hospitalisation par genre…….……83

VIII. 1.1. Caractéristiques de l'échantillon hospitalisé…….85

Conclusion

Référence Bibliographique

Liste des figures et tableaux

Figure1. Un tableau de bord, hébergé par le Center for Systems Science and Engineering (CSSE) de l'Université Johns Hopkins, Baltimore, MD, États-Unis……2

Figure2. Chronologie des événements clés de l'épidémie de COVID-19…….3

Figure 3 : Repatition des cas du covid en Algerie du 23 /03 /2020……..4

Figure4. Structure du génome du SRAS-CoV-2…….……..5

Figure5.Dessins schématiques de la structure du SRAS-CoV-2 ……6

Figure6. Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)…….9

Figure 7. Structure et mécanisme d'infection du nouveau coronavirus dans les cellules humaines via la glycoprotéine de pointe, la protéine du récepteur ACE2 et le récepteur CD147……10

Figure8. Cycle de réplication du SARS-CoV-2……11

Figure9. L'expression d'ACE2 ……13

Figure10. Voies de détection des acides nucléiques et leur contournement par le SARS-CoV-2 pendant l'infection par le covid-19……19

Figure 11. Environnement alvéolaire cytokinique lors de l'infection par le SRAS- Cov-2…..…20

Figure12. Chronologie des événements au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2 …….21

Figure13. Illustration schématique des différentes interactions cellulaires intervenant dans la genèse d'un syndrome inflammatoire pulmonaire à covid 19 …….23

Figure14. physiopathologiques de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)…….24

Figure15. Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)……..27

Figure16. Représentation schématique de l'Inhibition de l'interféron par coronavirus…….28

Figure17. Représentation schématique de la pyroptose……..31

Figure18. Représentation schématique de la ferroptose…….32

Figure19. Représentation schématique de l'apoptose……..33

Figure20. thérapeutiques potentielles proposées……..45

Figure21. Localisation de l'hôpital de Médéa selon **Google Map (2021**)……...52

Figure 22.Répartition des cas dans la commune de Médéa ……57

Figure23. Répartition des patients en fonction de l'âge……..….60

Figure24. Répartition du covid-19 selon l'âge et le genre ……...……62

Figure25. Réparation du covid-19 selon le groupage sanguin……..65

Figure26. Répartition de la Covid-19 selon les symptômes ……..67

Figure27. Répartition des symptômes selon l'âge ……...……..68

Figure 28.Répartition des symptômes selon l'âge et le sexe ……...…70

Figure29 Répartition de la covid-19 selon les comorbidités……..….72

Figure30. Répartition de la sévérité selon les comorbidités…….72

Figure31. Répartition des comorbidités selon l'âge et le sexe ……...74

Figure 32. Les séquelles possible de la Covid-19……76

Figure33.répartition des complications selon l'âge……..77

Figure34. Répartition des cas diabétique selon ABO……...…78

Figure35. Répartition de la sévérité selon l'âge……79

Figure36. Répartition de la sévérité selon le sexe…….81

Figure37. Répartition des cas guérison et de décès selon le sexe……...…82

Figure38. Prise en charge des patients positifs au Covid -19……...….84

Figure39. Réparation des hospitalisations selon le sexe……...…85

Figure40.Répartition du genre selon la ventilation(Oxygénothérapie)…….…...85

Figure 41.Répartition des cas hospitalisés selon l'age et sexe …….86

Tableau1. Répartition selon le genre ……...58

Liste des Abréviations

ABO : Groupage sanguin.

AC : Anti corps.

ACE1 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine1.

ACE2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 .

ADE : Antibody-dependent enhancement.

Ang I : l'angiotensine I .

ARN : L'acide ribonucléique.

ARNd : L'ARN double brin .

ARNs : L'ARN simple brin .

ASC : Apoptosis speck-like protein.

AT2 : Récepteur de l'angiotensine II de type 2 .

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2.

Ca2+ : Ions calcium .

CBC : Formule sanguine complète .

CD147 : Cluster of differentiation 147.

CDC: Centers for Disease Control.

CI : Canal ionique .

CIVD : La coagulation intravasculaire disséminée.

CMP : Un panel métabolique complet.

CoV :Coronavirus .

COVID-19 : La maladie à coronavirus 2019 **CRP** : La protéine C-réactive .

CT : Tomodensitométrie thoracique.

CX CL: CXC chemokine ligand.

DAMP : Danger-associated molecular patterns,

DMT1 :Le transporteur de métaux divalents 1

DR : Récepteurs de la mort .

ECMO : L'oxygénation par membrane extracorporelle.

EPH : Etablissement populaire hospitalier.

ERGIC : Les membranes intracellulaires du compartiment intermédiaire ER-Golgi .

ESR : Marqueurs inflammatoires .

EUA : États-Unis avec des autorisations d'utilisation d'urgence .

FDA: La Food and Drug Administration .

Fe3+ : Ion de fer.

FLIP : FADD-like ICE inhibitory proteins

GM-CSF : Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages .

GPX4 : La glutathion peroxydase 4 .

GSDMD : Gasdermine D inactive .

GSH : Le glutathion.

H1N1 :La grippe A.

H2O2 :Le peroxyde d'hydrogène .

HIF : Hypoxia-inducible factors.

HFNC :Les canules nasales à haut débit .

HTA : Hyper tension arterielle.

IC : l’insuffisance cardiaque .

IFN: Interferon.

IL : l'interleukine .

IgG: Immunoglobulin G.

IgM : Immunoglobulin M.

IKK : Inhibiteur de Kappa B kinase **.**

IMV : La ventilation mécanique invasive.

IRA : L'insuffisance rénale aiguë .

IRF : Facteur régulatrice d'interferon.

JHU CSSE : Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).

K+ : l'ion potassium .

LBA : Lavage broncho-alvéolaire .

LGP2: Laboratory of genetics and physiology 2 .

LT : lymphocytes T.

MAVS : l'activateur mitochondrial de la signalisation virale .

MCP : Protéine chimiotactique des monocytes .

MCV : Maladie cardiovasculaire.

MDA5 : melanoma differentiation-associated protein 5.

MERS :Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient

MHV : Mouse hepatitis virus

MIP : Protéine inflammatoire des macrophages

MIS-C : Le syndrome inflammatoire généralisé

Mpro :Protéase

MyD88 :Le gène 88 de la réponse primaire à la différenciation myéloïde

mtDNA : L'ADN mitochondrial .

NET: Neutrophile Extra cellulaire Trap.

NIH: Les National Institutes of Health .

NIPPV : La ventilation à pression positive non invasive.

NK : Les cellules natural killer .

NLR : le récepteur de type NOD .

NLRP : Nucleotide-binding oligomerization domain.

NO : Monoxyde d'azote.

Nsp : Proteine non structurelle

OMS : Organisation mondiale de la santé .

PAMPs : Pathogen-associated molecular patterns .

PaO2/FiO2 : La pression partielle de l'oxygène artériel et la fraction d'oxygène inspirée.

PCR : Polymerase chain reaction

PKR : Protéine kinase recepteur.

PLpro :L'activité protéolytique de la protéase de type papaïne

pp1a : Poly protéines .

PPR : Pathogen recognition receptors.

RAS : Système rénine-angiotensine.

RBD : Le domaine de liaison au récepteur S1.

RdRP : RNA-dependent RNA polymerase.

RE: Réticulum endoplasmique.

RIG-I : Retinoic acid-inducible gene I.

RLR :les récepteurs de type RIG-I .

ROS :d'espèces réactives de l'oxygène .

RH : Rhésus.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë .

SpO2 :Saturation en oxygène.

SRAA :Le système rénine-angiotensine-aldostérone

SRAS :Le syndrome respiratoire aigu sévère .

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription.

SUD : Le SUD est le domaine c de la protéine non structurale 3.

TBK1: TANK-binding kinase 1 .

TDM: Tomodensitométrie .

TF: Facteur Tissulaire.

Th: cellule T helper.

TIRAP : La protéine adaptatrice contenant le domaine TIR .

TLR :Récepteurs de type Toll .

TMPRSS2 : La protéase transmembranaire associée à la surface cellulaire sérine 2 .

TM2 : Domain transmembranaire 2.

TRAM 4 : La molécule adaptatrice liée à TRIF) .

TRIF : TIR-domain-containing adapter-inducing interferon.

TRIP : L'interacteur du récepteur des hormones thyroïdiennes .

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

VWF : Von Willebrand factor.

XIAP : La protéine inhibitrice de l'apoptose liée au chromosome X.

Résumé

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par un coronavirus nouvellement découvert connu sous le nom de "virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2", symbolisé par SARS-CoV2 ou Covid-19. Il se propage principalement par les gouttelettes de salive ou les sécrétions nasales lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue.

La plupart des personnes qui contractent la Covid-19 ont une forme respiratoire légère à modérée et se rétablissent souvent sans avoir recours à un traitement spécifique. Les personnes âgées et celles souffrant de problèmes médicaux sous-jacents tels que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques et le cancer sont les plus à risque de développer une forme grave. Nous avons mené une étude documentaire et descriptive sur 709 patients atteints du virus durant la période de mars 2020 à mars 2021 à l'hôpital "Mohamed Boudiaf" de Médéa., les patients ont été diagnostiqués par test antigénique et /ou sérologique. L'étude vise à identifier les symptômes et les complications de la maladie, ainsi que les personnes les plus vulnérables.

L'échantillon était composé de 54 % de femmes et 46 % d'hommes et l'âge moyen était d'environ 49 ans. De nombreux facteurs sont notamment associés à la sévérité de la maladie à savoir, l'âge avancé, le sexe, le groupe sanguin et les comorbidités .

Concernant les complications, nos résultats ont révélé que la majorité des patients ayant développé un Covid long souffraient soit de fatigue chronique, de troubles respiratoires et /ou cardiovasculaires et /ou de diabète .En conclusion l'aspect épidémiologique et pathologique de l'évolution de la Covid 19 dans la willaya de Médéa nous a permis de confirmer l' impact du sexe, de l'âge et des comorbidités sur la sévérité de la maladie.

Mots clés : Covid-19, complication, maladies chronique, facteurs de risque, SARS-COV-2, Médéa

Summary

Corona virus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered corona virus known as "Severe Acute Respiratory Syndrome Virus 2", symbolized by SARS-CoV-2, Covid-19 is spread primarily through droplets of saliva or nose secretions when an infected person coughs or sneezes. Most people who contract COVID-19 have mild to moderate respiratory illness and recover without needing special treatment. The elderly and those with underlying medical conditions such as cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, and cancer are at the greatest risk of developing severe disease.

We conducted a documentary and descriptive study of 709 patients with the virus during the period of March 2021 -March 2022 at the hospital "Mohamed Boudiaf", The Serological test was used to diagnose the patients, this study aims to highlight the symptoms , complications of the disease especially for vulnerable people.

The majority of the samples were taken from female patients (54% female and 46%) with an average age of 49 years old , many factors were associated with the virus such as advanced age , gender , blood type and the presence of chronic diseases . Regarding complications our results revealed that patients with chronic diseases such as diabetes and cardiovascular diseases , suffer from chronic fatigue and respiratory disorders.

The best way to prevent and slowdown the transmission is to be well informed about the spreading of Covid-19 virus and to follow the health and cleanliness precautions such as washing hands frequently , coughing or sneezing into a tissue , the use of hand sanitizer and to always wear a mask when serounded by a group of people.

Keywords: Covid-19, complication, chronic diseases, risk factors, SARS-COV-2, Medea

.

ملخص

مرض فيروس كورونا (كوفيد-19) هو مرض مُعدٍ يسبّبه فيروس كورونا مكتشَف حديثاً يُعرف الآن باسم "فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة كورونا 2"، ويُرمز إليه بـ SARS-CoV- 2ينتشر فيروس كوفيد-19 من خلال قطيرات اللعاب أو إفرازات الأنف عندما يسعل الشخص المصاب أو يعطس ,يعاني معظم الأشخاص الذين يصابون بفيروس كوفيد-19 من اعتلالات تنفسية خفيفة إلى متوسطه ويتعافون دون حاجة إلى علاج خاص .ويُعَدّ كبار السن وأولئك الذين يعانون من مشاكل طبية كامنة مثل الأمراض القلبية الوعائية ,السكري ,أمراض الجهاز التنفسي المزمنة والسرطان الأشخاص الأكثر عرضة للإصابة باعتلالات خطيرة .

اجرينا دراسة توثيقيه و وصفية ل 709 مريضا ب فيروس كورونا المستجد خلال الفترة الممتدة من مارس 2021 الى مارس 2022 على مستوى مستشفى الولاية "محمد بوضياف" اين تم تشخيص المرضى عن طريق الاختبار المَصْلي, تهدف الدراسة الى معرفة اعراض المرض , الاشخاص الاكثر عرضة ومضاعفاته.

اغلبية العينة مكونة من الاناث(54%من النساء 46%من الرجال) ,و كان متوسط العمر حوالي 49 عاما . هناك عوامل عديدة ارتبطت بالفيروس على وجه الخصوص :العمر المتقدم الجنس الزمرة الدموية و الامراض المزمنة .فيما يتعلق بالمضاعفات كشفت نتائجنا ان اغلبية المرضى يعانون من مضاعفات و غالبا ما يكون التعب المزمن ,اعتلالات في الجهاز التنفسي, ضغط الدم ,امراض قلبيه و سكري .

أفضل طريقة لمنع وإبطاء انتقال العدوى هي أن تكون على علم جيد بفيروس كوفيد-19، والمرض الذي يسببّه وكيفية انتشاره.للحماية من العدوى يجب المداومة على غسل اليدين باستمرار , السعال او العطس في منديل ,استخدام المطهّر كحولي وارتداء القناع الواقي.

الكلمات المفتاحية :كوفيد-19,مضاعفات,امراض مزمنة,عوامل الخطر, فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة كورونا 2,المدية.

Introduction

Introduction

La Maladie à corona virus 2019 est venue s'enregistrer sur la liste macabre des pandémies mortelles du XXIe siècle. Ces dernières, souvent d'origine virales ont été souvent associées à de nouveaux coronavirus à savoir, le syndrome respiratoire aigue sévère (le SRAS), le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le Covid-19. Tous ces virus, qui sont responsables d'infections aiguës des voies respiratoires, sont hautement contagieux par nature.

La maladie Covid-19 est apparue pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 et s'est rapidement propagée à travers le monde, infectant 178 millions de personnes et causant 3,86 millions de décès **(corona virus resource center 20/06/2021).** Cependant, elle reste toujours en vigueurs occasionnant 3 vagues successives.

Comme les deux autres coronavirus, tels que le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, le SARS-CoV-2 est également susceptible de provenir des chauves-souris, qui ont servi de réservoirs établis pour divers coronavirus pathogènes. Aussi le pangolin, un animale exotique apprécié pour sa chaire et ses écailles serait aussi incriminé comme réservoir. Bien que l'on ignore encore comment le SRAS-CoV-2 se transmet de l'animal à l'homme, la transmission rapide d'homme à homme a été largement confirmée**(Khan et al. 2020).**

Le virus se transmet par contact direct avec les gouttelettes respiratoires produites par une personne infectée (lorsqu'elle tousse ou éternue) et au contact de surfaces contaminées par le virus. Il peut survivre sur ces surfaces pendant plusieurs heures, mais de simples désinfectants peuvent le tuer.

Les signes courants de l'infection sont de nature respiratoire, digestive, circulatoire ou neurologique. Leur incidence selon le terrain génétique et epigénétique de la personne infectée ainsi que de son âge biologique et chronologique conditionnera la sévérité de la maladie. **(who,2020).**

Dans les cas les plus graves, l'infection peut provoquer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu sévère, une insuffisance rénale et même la mort. Il existerait aussi des cas asymptomatiques mais qui restent infectieux.

Il existe actuellement trois types différents de tests de dépistage. On recense, les tests moléculaires(PCR), les tests sérologiques et les tests antigéniques rapides**(Cascella M, et al.2020)**

Introduction

Ces tests actuellement disponibles en Algérie nous ont permis de détecter certain foyers positifs à l'infection. Il s'agit principalement des tests PCR et /ou antigéniques surtout efficaces à des stades précoces de la maladie et des tests sérologiques plus efficaces et moins onéreux à quinze jours post infection.

Dans notre étude épidémiologique rétrospective à l'hôpital Mohamed Boudiaf de la willaya de Médéa, les 709 patients diagnostiqués positif au teste antigéniques et confirmés tardivement par la sérologie devraient faire l'objet d'investigation sur l'aspect biologique et épidémiologique de la maladie. Un questionnaire détaillé adressé aux patients de notre échantillon viendrait compléter notre analyse.

L'objectif de notre étude serait de :

- Identifier la répartition géographique du virus dans la région de Médéa.
- Caractériser et évaluer les facteurs de risque d'infection par le SARS-CoV-2 ; notamment l'âge, le sexe et les comorbidités associées, telles que l'hypertension, les maladies cardiaques, les maladies pulmonaires, le cancer ou le diabète.
- Décrire les caractéristiques cliniques chez les patients atteints de la Covid-19.
- Identifier le moyen de diagnostic
- Documenter la gestion des aspects préventifs et thérapeutique de la maladie en insistant sur les derniers traitements en vigueur ainsi que les vaccins disponibles.
- Mesurer le post - covid en soulignant la fréquence particulièrement importante de symptômes résiduels, de séquelles radiologiques, d'altérations fonctionnelles et de troubles neuropsychiques, l'ensemble impactant la qualité de vie et la reprise d'activité de nombreux patients.

Synthèse Bibliographique

Au cours des deux dernières décennies, les coronavirus (CoV) ont été associés à d'importantes flambées de maladies en Asie de l'Est et au Moyen-Orient. Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) ont commencé à apparaître en 2002 et 2012, respectivement.

Récemment, un nouveau coronavirus, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), s'est manifesté à la fin de l'année 2019 et a depuis constitué une menace omniprésente et persistante pour la santé publique , provoquant ainsi une pandémie mondiale sans limites ni frontières envahissant sans distinction aucune tous pays et territoires(**Rodriguez-Morales et al. 2020)**

I. Émergence et propagation :

Afin d'établir une traçabilité de l'émergence ainsi que de l'évolution de la pandémie, il fut nécessaire de rapporter avec toute subjectivité la chronologie de la genèse de cette pandémie

- Tout commence un certain fin décembre 2019 quand plusieurs établissements de santé de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine, ont signalé des groupes de patients atteints de pneumonie de cause inconnue**(Zhu et al. 2020**), Parmi les 27 premiers patients hospitalisés documentés, la plupart des cas étaient épidémiologiquement associés au marché de gros de Huanan Seafood, un marché humide situé au centre-ville de Wuhan, qui vend non seulement des fruits de mer mais aussi des animaux vivants, y compris de la volaille et des animaux sauvages comme le pangolin **(Jiang,at al. 2020)** . Selon une étude rétrospective, l'apparition du premier cas connu remonte au 8 décembre 2019 (**Deng and Peng 2020)**.
- Le 31 décembre, la Commission municipale de la santé de Wuhan a notifié au public une épidémie de pneumonie de cause non identifiée et a informé l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- L'épidémie de COVID-19 en Chine a atteint un pic épidémique en février. Selon la commission nationale de la santé chinoise , le nombre total de cas a continué d'augmenter fortement à un rythme moyen de plus de 3 000 nouveaux cas confirmés par jour**(Fisher and Heymann 2020).**

➢ la propagation internationale du COVID-19 s'est accélérée à partir de fin février. De grandes grappes d'infection ont été signalées dans plusieurs pays, du à la permissivité des frontières et ce par le biais des voyages reliant des états ou des continents justifiant ainsi une propagation mondiale rapide du Covid-19.

➢ Le 11 mars 2020, l'OMS a officiellement qualifié l'épidémie mondiale de Covid-19 de pandémie **(OMS 2020).**

➢ Depuis mars 2020 le nombre de cas en Europe, aux États-Unis et dans d'autres régions a fortement augmenté. Pour visualiser et suivre les cas signalés de maladie à corona virus en temps réel, un tableau de bord interactif en ligne, hébergé par le CSSE (Center for Systems Science and Engineering) de l'Université Johns Hopkins, Baltimore(MD, États-Unis) d'abord partagé publiquement le 22 janvier, illustre l'emplacement et le nombre de cas confirmés de Covid-19, de décès et de guérisons pour tous les pays touchés**(Siyuan Yang, et al.2020)**.

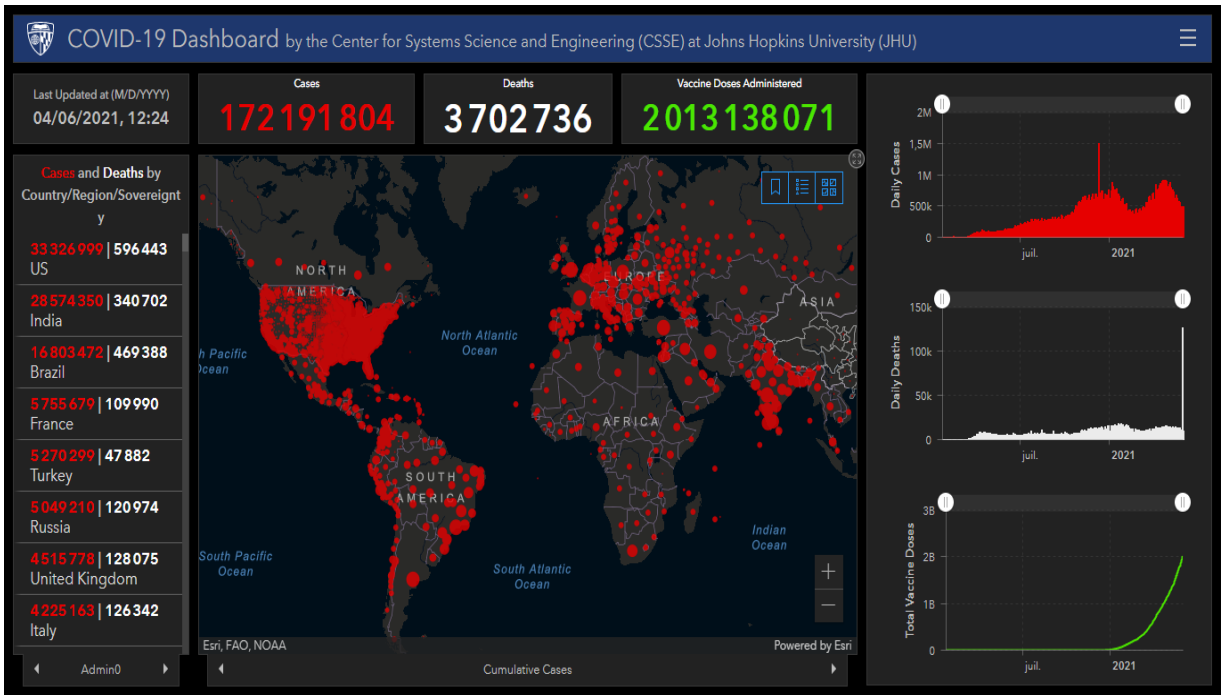


Figure1. Tableau de bord, hébergé par le CSSEde l'Université Johns Hopkins, Baltimore, MD, États-Unis (04/06/2021).

➢ le 11 août 2020, 216 pays et régions des six continents avaient signalé plus de 20 millions de cas de COVID-19, et plus de 733000 patients étaient décédés. Les États-Unis sont le pays avec le plus grand nombre de cas à ce jour**(Hu et al. 2021).**



Figure2. Chronologie des événements clés de l'épidémie de COVID-19(**Hu et al. 2021)**.

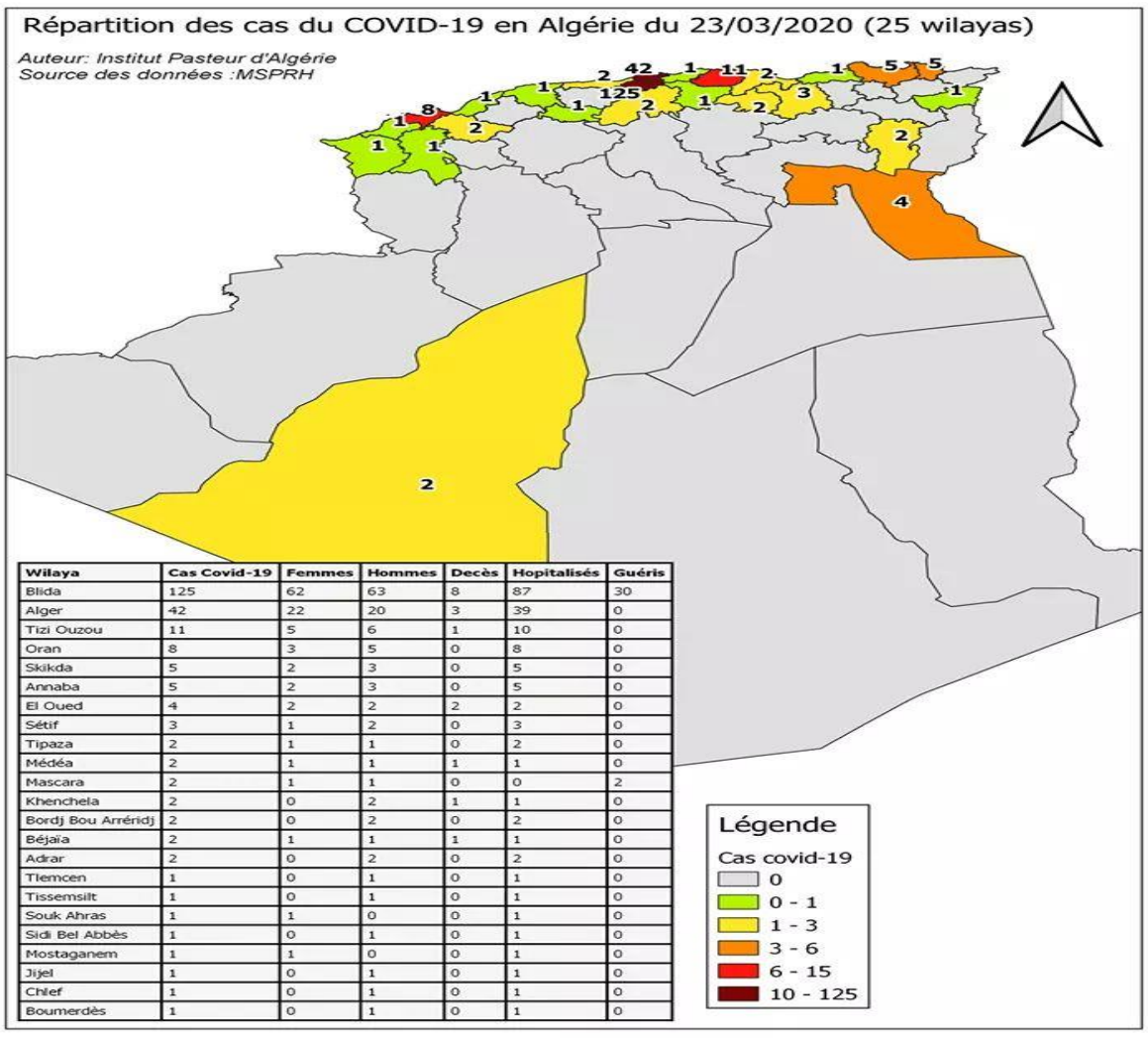
➢ l'Afrique n'a pas échappé à cette maladie pandémique, Le premier cas a été signalé le 14 février 2020 en Égypte **(WHO Regional Office for Africa WHO 2020).**

➢ L'Algérie, pays beaucoup plus proche de l'Europe et situé au nord de l'Afrique, est le plus grand pays du continent avec une population totale de 43 949 908 habitants (le dixième plus peuplé d'Afrique) **(ONS 2019)** Non épargnée par la pandémie, son premier cas enregistré fut le 25 février 2020, lorsqu'en date du 18 février 2020, un Italien de la région de Lombardie(zone fortement touchée par la pandémie) et salarié d'Eni a atterri sur la base de Menzel Ledjmet au niveau de la Wilaya de Ouargla et a été testé quelque jours après positif au Covid 19. Depuis lors, le nombre de cas confirmés de Covid-19 a augmenté de jour en jour (**le monde afrique 2020 https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/03/03/l-algerie-se-mobilise-face-aux-trois-cas-de-covid-19_6031670_3212.html)**.

➢ Le 1er Mars de la même année , une femme de 53 ans et sa fille de 24 ont été testé positives au Covid 19 dans la wilaya de Blida **(BBc news /Afrique 2020 https://www.bbc.com/afrique/region-51703949).**

➢ À partir du 1er mars 2020, lors d'un mariage, 16 membre d'une même famille ont été contaminé constituant ainsi un foyer de contagion assez conséquent au sein de la Wilaya de Blida. Cependant ,il est important de signaler que la personne contact serait un ressortissant algérien de France. Ceci aurait été le primum movens de la propagation de la pandémie sur tout le territoire **(Ministère de la Santé 2021 https://covid19.sante.gov.dz/carte/)https://covid19.cdta.dz/dashboard/production/index.php)**

La wilaya de Médéa étant la plus proche de l'épicentre de l'épidémie localisé au niveau de la wilaya de Blida. le premier cas a été déclarée le 16/03/2020 sur un homme de 48ans **(établissement public hospitalier EPH).**



Wilaya	Cas Covid-19	Femmes	Hommes	Decès	Hopitalisés	Guéris
Blida	125	62	63	8	87	30
Alger	42	22	20	3	39	0
Tizi Ouzou	11	5	6	1	10	0
Oran	8	3	5	0	8	0
Skikda	5	2	3	0	5	0
Annaba	5	2	3	0	5	0
El Oued	4	2	2	2	2	0
Sétif	3	1	2	0	3	0
Tipaza	2	1	1	0	2	0
Médéa	2	1	1	1	1	0
Mascara	2	1	1	0	0	2
Khenchela	2	0	2	1	1	0
Bordj Bou Arréridj	2	0	2	0	2	0
Béjaïa	2	1	1	1	1	0
Adrar	2	0	2	0	2	0
Tlemcen	1	0	1	0	1	0
Tissemsilt	1	0	1	0	1	0
Souk Ahras	1	1	0	0	1	0
Sidi Bel Abbès	1	0	1	0	1	0
Mostaganem	1	1	0	0	1	0
Jijel	1	0	1	0	1	0
Chlef	1	0	1	0	1	0
Boumerdès	1	0	1	0	1	0

Figure 3. Repatition des cas du covid en Algerie du 23 /03 /2020

II. Le virus de sars-cov-2 :

Les CoV sont subdivisés en quatre genres. Parmi ceux-ci, les alpha-CoV et les bêta-CoV infectent les mammifères tandis que les deux autres peuvent infecter principalement les oiseaux. Les deux alpha-CoV infectant les humains (hCoV) sont le hCoV-NL63 et le hCoV-229E, et les quatre bêta-hCoV sont le hCoV-OC43, le hCoV-HKU1, le SARS-CoV et le MERS-CoV **(Andersen et al. 2020).**

Le SARS - CoV - 2 est le cinquième bêta hCoV récemment ajouté à la liste.

Le SRAS-CoV-2 est un ß-coronavirus appartenant à la famille des Coronaviridae, ordre des Nidovirales ,avec un taux de mutation rapides. sont des virus zoonotiques trouvés chez l'homme ainsi que chez d'autres espèces animales**(Cascella M, et al.2020).**

II. 1. Structure :

Les coronavirus (CoV) sont des virus à ARN à sens positif enveloppés avec un grand génome non segmenté de ~30 kb de longueur**(Ashour et al. 2020)** se compose d'une structure de queue 5′-cap et 3′-poly-A, Le génome du SRAS-CoV-2 est long de 29 -891 pb, avec une teneur en G + C de 38% (**Chan et al. 2020)**.

Contenant des ORF (open reading frame) codant pour les protéines structurales (c'est-à savoir la protéine spike (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de nucléocapside (N)). Intercalés entre ces ORF se trouvent les ORF codant pour des protéines dites accessoir.

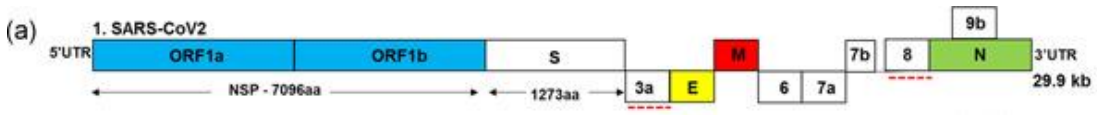


Figure 4. Structure du génome du SRAS-CoV-2(**Kadam et al. 2021)**

Les protéines structurales du coronavirus s'assemblent et aident au bourgeonnement de nouveaux virions dans le compartiment du réticulum endoplasmique (RE) et du Golgi s'apprêtant à sortir de la cellule infectée par exocytose.

Cependant, des preuves récentes montrent que les béta coronavirus, y compris le MHV et le SARS-CoV-2, sortent plutôt des cellules infectées par la voie de trafic lysosomal. Au cours de ce

processus, une interférence virale avec l'acidification lysosomale, l'activité enzymatique lysosomale et la présentation antigénique a été démontrée**(Stertz et al. 2007)(Klein et al. 2020)** .

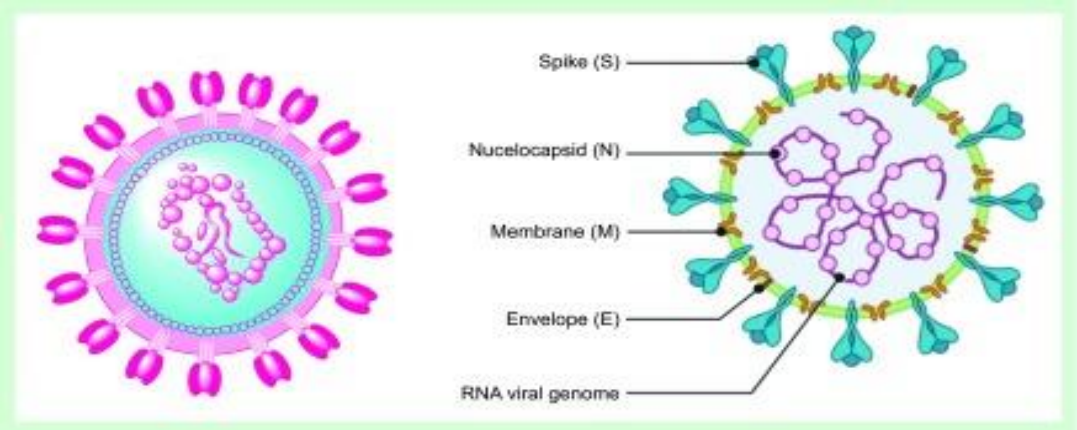


Figure 5.Dessins schématiques de la structure du SRAS-CoV-2 **(Amawi et al. 2020).**

II. 1.1.La protéine s:

Il s'agit d'une glycoprotéine trimérique appartenant aux protéines de fusion de classe I. La taille de cette abondante protéine S varie de 1160 à 1400 acides aminés. Constitutivement agglomérée en trimère ,cette dernière tapisse la surface du virion lui donnant l'aspect d' une couronne d'où sa dénomination (corona)(**Belouzard et al. 2012)**.

Contenant deux sous-unités S1 et S2 , permettant l'attachement et la fusion des membranes virales et cellulaires respectivement. L'entrée virale se ferait par l'attachement de la sous-unité S1 au récepteur de la cellule hôte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via le domaine de liaison au récepteur S1 (RBD), tandis que la sous-unité S2 permettrait la fusion virus-cellule des membranes virales et cellulaires**(Hoffmann et al. 2020).**

II. 1.2.La protéine E : est la protéine la moins abondante dans le virion, mais elle est essentielle à l'assemblage correct du virus, la pathogenèse et à la libération des particules par interaction avec la protéine M, cette protéine serait impliquée dans le cycle de vie viral**(Schoeman and Fielding 2019**).C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique) ; L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme. La protéine E se compose de trois domaines, à savoir, un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine

transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal efficace **(Pervushin et al. 2009) (Schoeman and Fielding 2019).**

II. 1.3. La protéine M : est une petite protéine fonctionnellement dimère, avec trois domaines transmembranaires qui peuvent adopter deux conformations différentes. C'est la protéine structurale la plus abondante dans le virion et joue un rôle majeur dans l'assemblage, participant à l'assemblage E et à l'attachement N au génome viral. Ses propriétés de modification de la membrane reposent sur l'interaction avec d'autres composants viraux tels que N, S et l'ARN viral(**Neuman et al. 2011)**.

II. 1.4. La protéine N :

Les protéines de la nucléocapside (N) jouent un rôle important dans le conditionnement de l'ARN viral dans la ribonucléocapside .

La protéine N du SRAS-CoV-2 est hautement conservée parmi les CoV et présente une identité de séquence d'environ 90 % avec celle du Cov-SRAS. Elle intervient dans l'assemblage viral en interagissant avec le génome viral et la protéine M, qui sont utiles à l'augmentation de la transcription et de la réplication de l'ARN viral**(Abu et al. 2020).**

II .1.5.16 protéines non structurelles (nsp1-16) :

Nsp1 intervient dans le traitement et la réplication de l'ARN.

Nsp2 module la voie de signalisation de survie de la cellule hôte.

Nsp3 est censé séparer la protéine traduite.

Nsp4 contient le domaine transmembranaire 2 (TM2) et modifie les membranes du RE.

Nsp5 participe au processus de polyprotéine pendant la réplication.

Nsp6 est un domaine transmembranaire présumé.

La présence de nsp7 et nsp8 augmente significativement la combinaison de nsp12 et de l'ARN modèle-primaire.

Nsp9 fonctionne comme une protéine de liaison à l'ARNss.

Nsp10 est critique pour la méthylation de la coiffe des ARNm viraux.

Nsp12 contient l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp), qui est une composition critique de la réplication/transcription des coronavirus.

Nsp13 se lie à l'ATP et le domaine de liaison au zinc de nsp13 participe au processus de réplication et de transcription.

Nsp14 est un domaine exoribonucléase de relecture.

Nsp15 a une activité endoribonucléase dépendante de Mn(2+).

Nsp16 est une 2'-O-ribose méthyltransférase **(Abu et al. 2020).**

II. 2. Modes de transmission :

La COVID-19 se propage **de façon prédominante** :

- par les gouttelettes respiratoires générées lorsqu'une personne infectée parle, tousse ou éternue
- par contacts rapprochés et prolongés entre les personnes (moins de 2 mètres, plus de 15 minutes)
- par les aérosols qui sont générés par la toux, les éternuements et la respiration, entre autres
- par contacts indirects, soit par les surfaces et objets contaminés (ex. : papier)

Le risque de transmission est augmenté dans des espaces restreints, ventilés de façon inadéquate, à forte densité d'occupants et lorsque la durée d'exposition est prolongée**((INSPQ) 2021 https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission).** La transmission par d'autres voies n'a pas été démontrée de manière convaincante contrairement au SRAS**(van Doorn et al. 2020).**

Le SRAS-CoV-2 peut également être transmis par des personnes infectées asymptomatiques, symptomatiques.

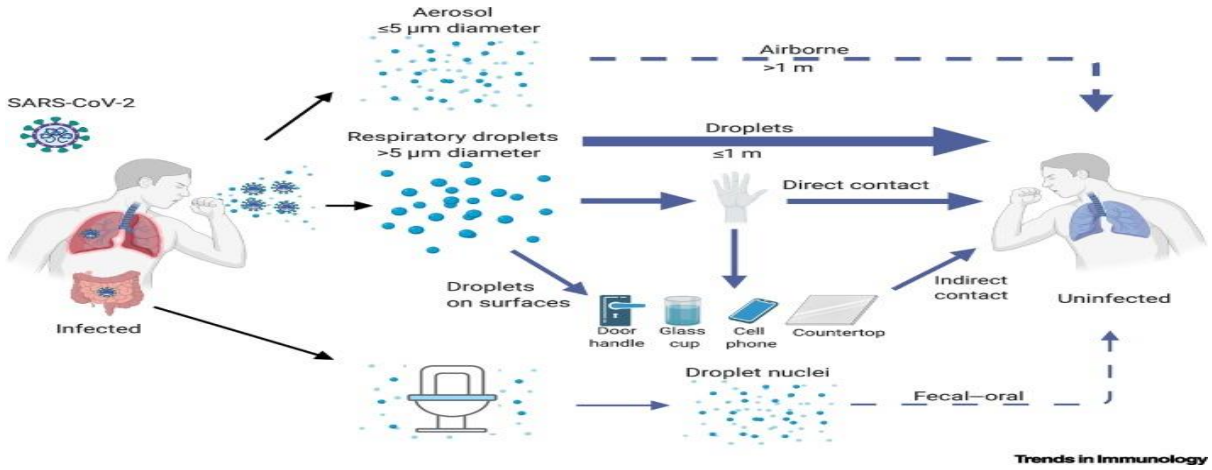


Figure 6. Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)**(Harrison, Lin, and Wang 2020).**

II. 3. Incubation :

La période d'incubation médiane est de 5à 7 jours. Toutefois, 99% de toutes les infections rapportées surviennent entre le 2eme et le14eme jour. La période de latence est probablement plus courte d'un jour ,L'intervalle médian en série des infections a été initialement estimé à 7,6 jours**(van Doorn et al. 2020).**

II. 4. Cycle de réplication du SARS-CoV-2 :

En tant que parasite intracellulaire strict, le coronavirus exploite la machinerie cellulaire pour sa propre réplication et propagation. Étant donné que les interactions virus-hôte sont à la base des maladies, la connaissance de leur interaction est d'une grande importance, en particulier lors de l'identification des cibles clés des antiviraux**(Ortiz-prado et al. 2020).**

II. 4.1. Mode de pénétration du SRAS-Cov-2 :

- L'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes est médiée par la glycoprotéine transmembranaire S qui se compose de 2 sous-unités fonctionnelles: la sous-unité S1, où se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD) responsable de la liaison du virus aux récepteurs de surface des cellules hôtes et de la sous-unité S2, qui médie la fusion ultérieure entre les membranes cellulaires virales et hôtes**(Tanonaka and Marunouchi 2016).**
- SARS-CoV-2 RBD se lie directement au domaine peptidique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est également le récepteur cellulaire du SRAS-CoV)**(Wan et al.**

2020). La RBD est la partie la plus variable du génome du SRAS-CoV-2(**Andersen et al. 2020)**, Six acides aminés du RBD seraient impliqués dans la liaison aux récepteurs ACE2 ,Suite à la liaison de la RBD de la sous-unité S1 au récepteur ACE2, la protéine S de SARS-CoV-2 est clivée par la protéase transmembranaire sérine 2 TMPRSS2 ce qui active la sous unité S2 favorisant ainsi la fusion membranaire du virus et de la cellule**(Abramo et al. 2012) (Wang et al. 2020).**

- En plus du complexe glycoprotéine S / récepteur ACE2, une voie alternative par le complexe glycoprotéine S / CD147 a été rapportée **(Wang et al. 2020).**

- Le virus peut également entrer par « endocytose »: la fixation de Spike à *ACE2* va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un « endosome » où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, permettra de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale. La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus**(Bonny et al. 2020)**

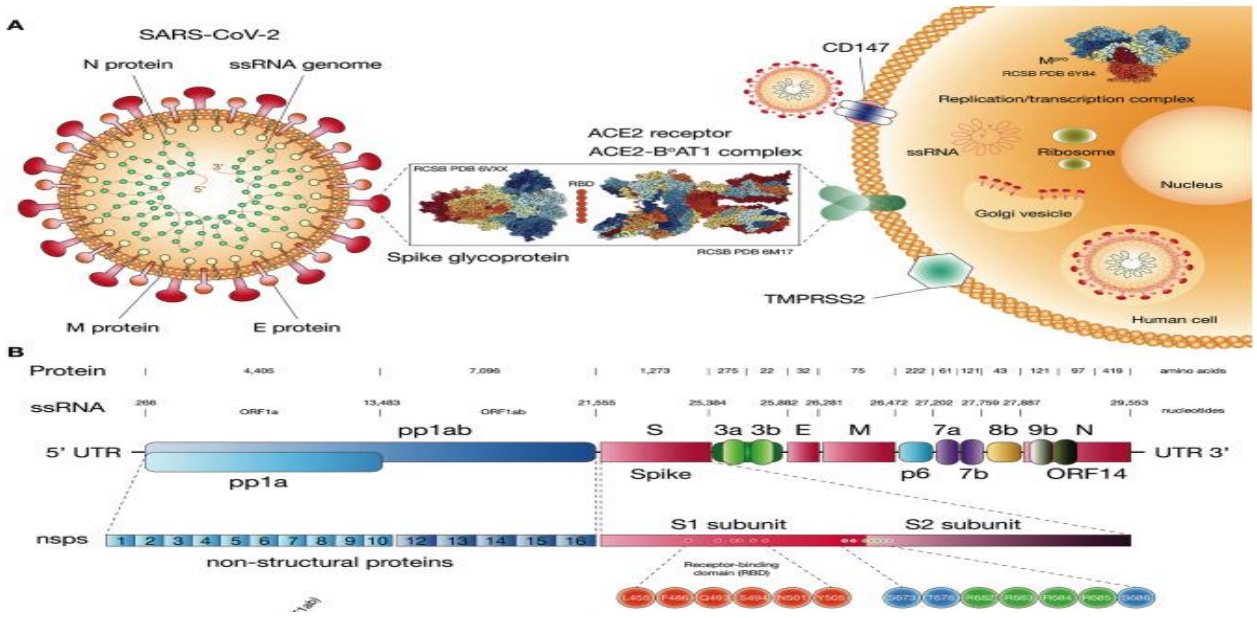


Figure 7. Structure et mécanisme d'infection du nouveau coronavirus dans les cellules humaines via la glycoprotéine de pointe, la protéine du récepteur ACE2 et le récepteur CD147**(Ortiz-prado et al. 2020).**

II. 4.2. la réplication :

- la réplication du coronavirus commence par la traduction des ORF1a et ORF1b en poly protéines pp1a et pp1ab via un mécanisme de décalage de cadre de lecture **(Weiss and Navas-Martin 2005).**
- Par la suite, les poly protéines pp1a et pp1ab sont traitées par des protéases virales internes, y compris la principale protéase Mpro, une cible médicamenteuse potentielle dont la structure cristalline a été récemment déterminée pour le SRAS-CoV-2**(Ramanathan et al. 2020b)** .
- Le clivage des poly protéines produit 15 réplicases matures, qui s'assemblent en un complexe de réplication-transcription qui s'engage dans la synthèse d'ARN à brin négatif.
- Des ARN à brin négatif sous-génomiques de pleine longueur et multiples sont produits. Le premier sert de modèle pour les nouveaux ARN génomiques de pleine longueur et le second pour la synthèse des ARNm sous-génomiques nécessaires pour exprimer les gènes des protéines structurales et accessoires résidant dans le quart proximal 3′ du génome**(Knoops et al. 2008).**
- La réplication de l'ARN du coronavirus se produit sur un réseau réticulovésiculaire induit par le virus de membranes de réticulum endoplasmique (RE) modifiées.

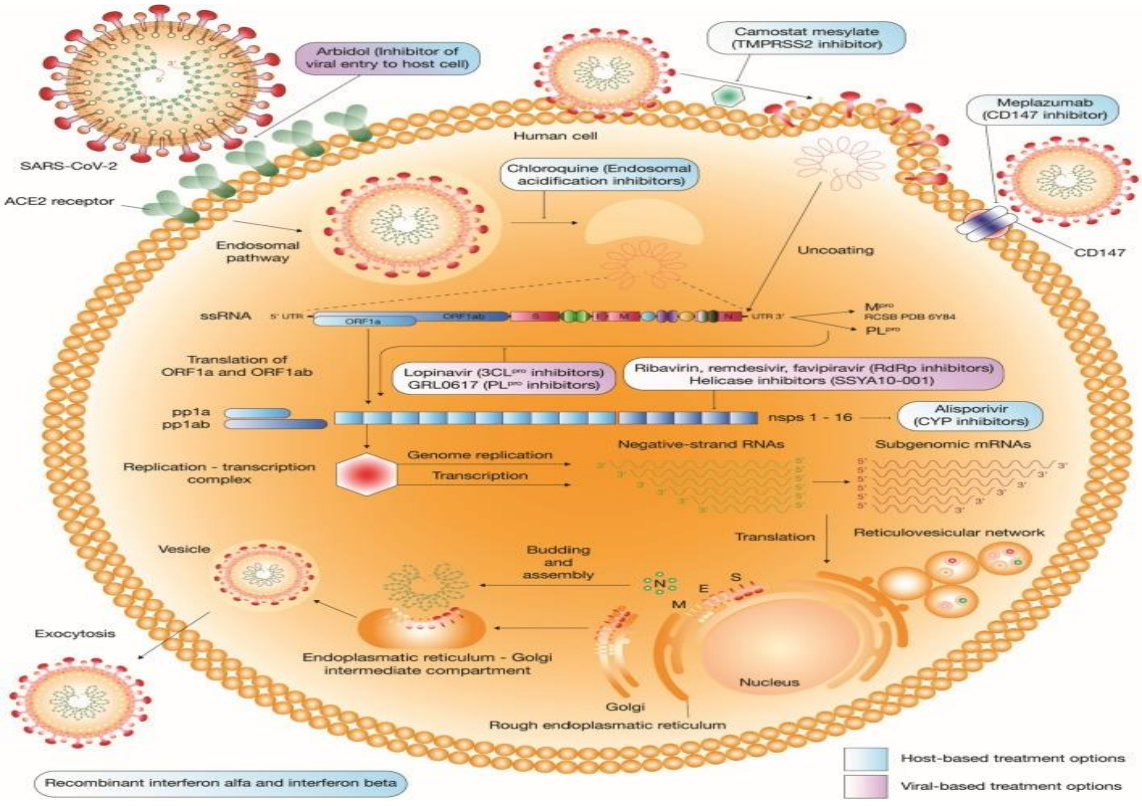


Figure 8. Cycle de réplication du SARS-CoV-2**(Ortiz-prado et al. 2020).**

II. 4.3. l'assemblage et libération :

L'assemblage des virions s'ensuit rapidement avec l'accumulation de nouveaux ARN génomiques et composants structurels. Les complexes de protéines N avec l'ARN du génome, forment des structures hélicoïdales. Ensuite, la protéine M transmembranaire, localisée sur les membranes intracellulaires du compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC), interagit avec les autres protéines structurales virales (protéines S, E et N) pour permettre le bourgeonnement des virions(**Ramanathan et al. 2020a**).

Après l'assemblage et le bourgeonnement, les virions sont transportés dans des vésicules et finalement libérés par exocytose.

II. 5. Récepteurs ACE2 :

L'ACE2 est une protéine membranaire de type I qui participe à la maturation de l'angiotensine, une hormone peptidique qui contrôle la vasoconstriction et la pression artérielle **(Kuba et al. 2005).**

L'identification rapide de l'ACE2 en tant que récepteur du SRAS-CoV-2 est en grande partie due à son identification en tant que récepteur du SRAS-CoV, qui a émergé il y a environ 17 ans. À ce moment-là, ACE2 a été identifié comme le récepteur fonctionnel du SRAS-CoV après la caractérisation du gène de la protéine de fusion du SRAS-CoV **(Kuhn et al. 2004, Kuba et al. 2005).**

II. 5.1. ACE2 dans l'organisme :

Le récepteur ACE2 est présent sur les membranes cellulaires de plusieurs organes, notamment les poumons, les artères, les reins, le cœur et les intestins.

Les types de cellules et les organes à risque d'infection par le SRAS-CoV-2 à l'intérieur du corps humain peuvent être prédits sur la base des cellules exprimant le gène ACE2.

L'expression d'ACE2 est renforcée par les interférons qui sont l'une des principales défenses de l'organisme lorsque l'hôte détecte le virus. L'étude de séquençage de l'ARN unicellulaire a révélé que les cellules alvéolaires de type II des poumons, les cellules du myocarde, les cellules épithéliales supérieures et stratifiées de l'œsophage et le système digestif (en particulier les entérocytes absorbants de l'iléon et du côlon) présentent une expression élevée d'ARNm d'ACE2**(Zhao et al. 2020**).

Dans les voies respiratoires, l'ACE2 est largement exprimé sur les cellules épithéliales des alvéoles, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques et des monocytes et macrophages alvéolaires **(Xu et al. 2020)**.

Le récepteur ACE2 est plus exprimé dans la cavité buccale que dans le poumon. Cela pourrait potentiellement indiquer que la sensibilité et l'infectiosité du SRAS-CoV-2 sont plus importantes à partir des surfaces de la muqueuse buccale**(Hoffmann et al. 2020).**

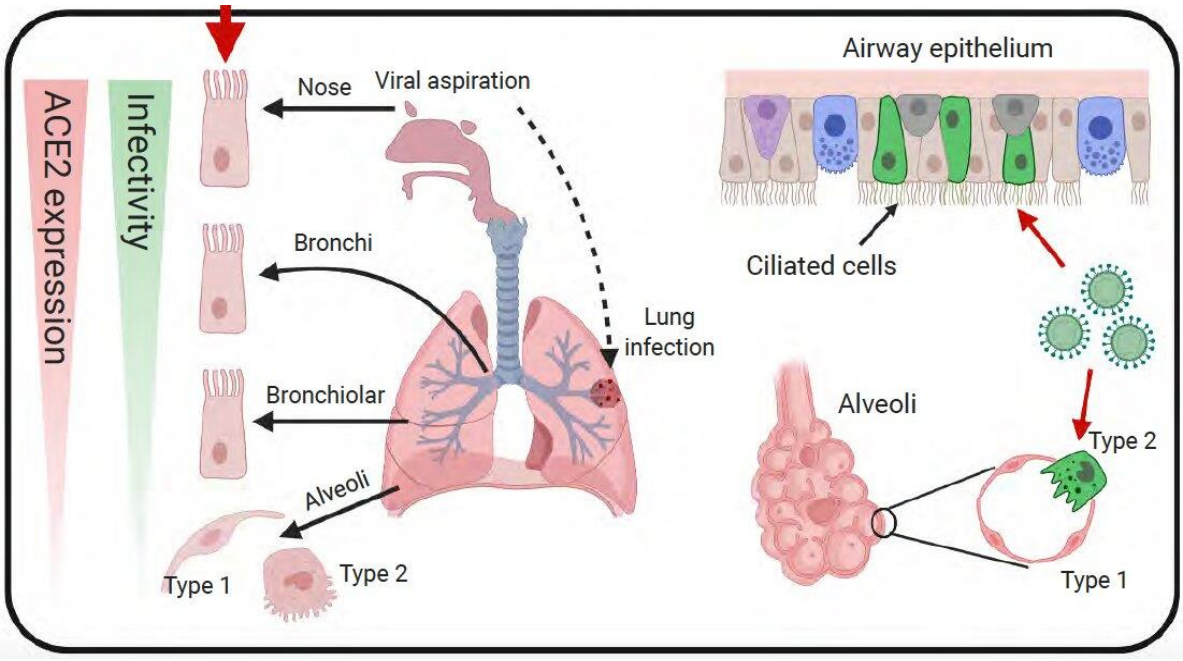


Figure 9. Représentation schématique de l'expression des ACEs au niveau de l'arbre respiratoire **(Hou et al. 2020**).

La réponse immunitaire des sujets infectés s'active et se met en place, dans le but d'éliminer le virus et guérir les patients. Mais une partie des patients développent des formes plus sévères de l'infection.

I .Une réponse immunitaire innée :

Rapidement mobilisable, qui fait appel aux cellules de l'immunité innée type macrophages et polynucléaires. Ces cellules reconnaissent des motifs moléculaires des pathogènes appelés PAMPs (pathogen-associated molecular pattern) grâce à une multitude de récepteurs exprimés à leur surface ou PRR(pattern recognition receptor)**(Tay et al. 2020).**

I . 1. Voies de détection des acides nucléiques :

✓ Le système immunitaire inné reconnait les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) comprenant des acides nucléiques viraux et d'autres intermédiaires viraux, notamment l'ARN à simple brin (ARNsb) ou l'ARN double brin (ARNdb), par l'intermédiaire de récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR) distincts.

✓ Le bras de détection de l'ARN est activé par les virus à ARN tels que le SRAS-CoV-2, le bras de détection de l'ADN est déclenché par le génome de l'hôte libéré comme sous-produit de la reproduction virale et des lésions tissulaires.

Ces récepteurs comprennent les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs de type RIG-I (RLR), les récepteurs de type lectine C (CLmin) ainsi que certains récepteurs cytoplasmiques à molécules libres, tels que le stimulateur des gènes de l'interféron (STING), la GMP cyclique-AMP synthase (cGAS) et le récepteur de type NOD (NLR).

✓ Les coronavirus (CoVs), qui sont généralement des virus à ARNs, sont dotés d'un ARN à un seul brins ou (Single-stranded RNA ; ssRNA).Ces ARNs peuvent être détectés par une famille de récepteurs TLRs localisés au niveau endosomale à savoir TLR7 , TLR8 et TLR3 et cytosolique potentiellement par RIG-I, MDA5 et PKR .

✓ La voie cGAS-STING est incapable de détecter directement l'ARN des CoV, mais elle est susceptible d'être activée par des signaux de type DAMP (danger-associated molecular patterns), tels que l'ADN mitochondrial (mtDNA), libérés à la suite d'une infection par un CoV. Ces PRRs initient une cascade de signalisation aboutissant principalement à la production

d'interféron de type I (IFN-α/β) et de cytokines inflammatoires (IL-6 et IL-1β) (**Khanmohammadi and Rezaei 2021)**.

I .1.1.voie de (RLR) :

L'infection des cellules épithéliales bronchiques par le SRAS-CoV-1 a entraîné une augmentation de la transcription de plusieurs gènes associés à la voie de signalisation RLR, notamment RIG-I, MDA5, IRF-3/7, IFN-β, -λ, STATs et plusieurs autres ISG. Le SRAS-CoV-2 étant similaire au SRAS-CoV-1 à 80 %, il est susceptible d'être détecté par les capteurs RLR, RIG-I et MDA5

Les récepteurs semblables au gène inductible de l'acide rétinoïque (RIG-I) (RLR) comprennent des capteurs viraux cytoplasmiques tels que :

- RIG-I : détecte les longues molécules d'ARNdb et les ARNdb courts portant une extrémité 5′ tri- ou di-phosphorylée
- melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) :est plus spécifique des longs ARNdb ainsi que des ARN structurés d'ordre supérieur **(Binder et al. 2011)(Pichlmair et al. 2009).**
- laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2), qui détectent principalement l'ARN viral**(Kell and Gale 2020).**

La reconnaissance de PAMP viral active RIG-I et MDA5 qui convergent vers la protéine adaptatrice, l'activateur mitochondrial de la signalisation virale (MAVS).

L'interaction avec MAVS entraîne alors le recrutement et l'activation de protéines kinases telles que la TANK-binding kinase 1 (TBK1)/IKKε et IKKα/IKKβ, qui activent à leur tour le facteur de régulation de l'interféron (IRF)-3, IRF-7 et NF-κB, respectivement.

Ces facteurs de transcription activés se transloquent vers le noyau et induisent l'expression de divers gènes de réponse immunitaire innée, tels que l'IFN-I, l'IFN-III et diverses autres cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF-α, l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-18 ; ce qui conduit à l'établissement d'un état antiviral dans la cellule infectée et les tissus environnants(**Takeuchi and Akira 2008)**.

I .1.2.Voie de TLR :

Les récepteurs de type Toll sont largement exprimés dans divers compartiments cellulaires, notamment les membranes plasmiques, les endosomes, les lysosomes, le cytosol et les

endocytolysosomes. Les différents TLR reconnaissent une variété de signaux PAMP, y compris les acides nucléiques, les lipides, les protéines et les lipoprotéines**(Akira, et al.2006).**

Les TLR3, 7, 8 et 9 ancrés sur les membranes intracellulaires des endosomes, détectent les modèles d'acides nucléiques viraux associés aux infections virales**(Fitzgerald and Kagan 2020).**

Différents TLR sont équipés de protéines adaptatrices distinctes, notamment:

1/ le gène 88 de la réponse primaire à la différenciation myéloïde (MyD88),

2/ l'adaptateur contenant le domaine TIR (toll-interleukin 1 receptor) induisant l'interféron-β (TRIF),

3/ la protéine adaptatrice contenant le domaine TIR (TIRAP),

4/la molécule adaptatrice liée à TRIF (TRAM) et l'interacteur du récepteur des hormones thyroïdiennes (TRIP), qui induisent des réponses immunitaires distinctes (**Kawai and Akira 2010)**.

- TLR3 détecte l'ARNdb, ce qui entraîne l'activation de NF-κB et la production d'IFN de type I.
- la signalisation TLR3 démontré par l'intermédiaire de l'adaptateur TRIF déclenche une réponse immunitaire protectrice équilibrée contre les infections par les CoV pathogènes**(Baric 2015).**
- TLR7 detecte L'ARN intracellulaire dans les endosomes, ce qui entraîne la production instantanée d'IFN de type I, qui est essentielle pour contrôler les infections par les CoV **(Cervantes-barragan et al. 2016).**

De plus, MyD88, un composant vital pour la transduction de la signalisation de plusieurs TLR, s'est avéré essentiel pour limiter la létalité de l'infection par le SRAS-CoV-1 adaptée à la souris. De même, les souris déficientes en TRIF étaient très sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-1 et présentaient un profil pro-inflammatoire aberrant similaire à celui observé chez les patients infectés par le SRAS-CoV-1 ou le MERS-CoV, avec un mauvais pronostic **(Baric 2015).**

En outre, il a également été suggéré que les TLR de surface cellulaire, en particulier TLR4, détectent les motifs moléculaires associés à la protéine S du SRAS-CoV-2 pour induire des réponses inflammatoires**(Choudhury and Mukherjee 2020)(Mdkhana et al. 2021).**

- Aussi, dans le cadre du SRAS-CoV-2, les récepteurs de type Toll-like (TLR) jouent un rôle important dans la reconnaissance d'antigènes et l'activation du système immunitaire inné.

- l'Activation des voies TLR conduit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-1, IL-6 et le facteur de nécrose tumorale-α(TNF-α) ainsi que l'interféron de type 1. Différents TLR, comme TLR2,TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8 et TLR9 sont potentiellement importants dans l'infection à Covid-19.

Il convient également de mentionner, que nous devons garder à l'esprit à la fois les avantages et les effets nocifs du TLR dans la lutte contre l'infection au Covid-19. Les TLR pourraient être une cible potentielle dans le cadre du contrôle de l'infection aux premiers stades de la maladie et la production de vaccin contre le SRAS-CoV-2.

Par conséquent, il pourrait être possible d'émettre l'hypothèse que les TLR ont à la fois des effets nocifs et bénéfiques dans l'infection Covid-19.

L'utilisation des données disponibles concernant le SARS-CoV et le MERS pourrait être utile pour une meilleure compréhension du rôle exact de chaque composante de l'immunité innée et adaptative dans l'infection à Covid-19.

Bien que seulement TLR7/8 reconnaisse l'ARNss (single strandes RNA ou ARN à un seul brin), le matériel génétique de Covid-19, d'autres TLR, tels que TLR3, TLR4 et TLR6, pourraient également être impliqués dans l'infection par Covid-19.

Les antagonistes et les agonistes des TLR, en fonction du type de TLR, doivent être examinés pour déterminer les effets thérapeutiques et nocifs de l'infection. Le stade de la maladie est également important dans le cadre d'une thérapie TLR ciblée (agonistes/antagonistes).

- Non seulement les TLR mais aussi les voies apparentées doivent être étudiées car les voies apparentées ont montré une association avec la mortalité et la susceptibilité au virus dans d'autres familles de coronavirus. La suppression de l'activation excessive de l'inflammasome et de la

formation de NET impliquant surtout les TLR 7/8 pourrait également être considérée comme un objectif thérapeutique **(Khanmohammadi and Rezaei 2021).**

I .1.3. Voie des NOD like receptor (NLR) :

Les récepteurs de type NOD (NLR) sont un type de PRR qui détectent un large éventail de motifs moléculaires cytosoliques associés à des pathogènes et à des dangers (PAMP et DAMP).

Les NLR tels que (NLRP1), NLRP3, la et la protéine absente dans le mélanome 2 (AIM2) interagissent avec la protéine ASC (apoptosis-associated speck-like protein) et la caspase-1 pour former un complexe multiprotéique appelé inflammasome **(Zhao and Zhao 2020)(Garovic et al. 2021),**

le SRAS-CoV-2 provoque des altérations cellulaires dans les cellules hôtes, notamment des concentrations anormales d'ions et l'accumulation d'agrégats de protéines, qui sont détectés comme des DAMP dans les cellules hôtes infectées et entraînent l'activation de l'inflammasome NLRP3**(Zhao and Zhao 2020)** .

Les principales protéines du SRAS-CoV-2 susceptibles d'activer l'inflammasome NLRP3 et d'induire la sécrétion d'IL-1β sont la protéine d'enveloppe (protéine E), ORF3a, l'ORF8 et Nsp3c.

L'activité de canal ionique (CI) de la protéine E, par la formation de pores dans les membranes du compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC)/Golgi, entraîne la libération d'ions calcium (Ca^{2+}) dans le cytosol.(La protéine E de SARS-CoV-2 présente 94 % de similitude avec celle de SARS-CoV-1**(Jiabao Xu et al.2020),** ce qui suggère qu'elle peut induire l'activation de l'inflammasome NLRP3 par des mécanismes similaires)
Le Ca^{2+} est le principal ion clé qui déclenche la sécrétion d'IL-1β d'une manière dépendante de l'inflammasome NLRP3 et qui contribue également de manière importante au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

L'activité du canal ionique de l'ORF3a perturbe la concentration de l'ion potassium (K^+) intracellulaire lorsqu'il est localisé à la membrane plasmique. (L'ORF3a du SRAS-CoV-2 présente une homologie de 72,04 % avec l'ORF3a du SRAS-CoV-1 et on suppose qu'il utilise des mécanismes similaires pour l'activation de NLRP3**(Jiabao Xu et al.2020).**

Ainsi, l'altération de la concentration intracellulaire de K+ déclenche des dommages mitochondriaux et la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui augmentent l'activation de NLRP3.

- Il est intéressant de noter que l'ORF3a stimule également la sécrétion d'IL-1β indépendamment de l'activation de NLRP3 par l'ubiquitination de l'ASC qui facilite la formation de taches d'ASC.

L'ORF8b intervient dans la formation d'agrégats intracellulaires déclenchant un stress du réticulum endoplasmique (RE) et des lésions lysosomales, ce qui entraîne l'activation de NLRP3.

- Récemment, on a signalé que le domaine unique du SRAS (SUD) du SARS-CoV-1, qui est similaire au SARS-CoV-2 à 82 % , active les inflammasomes NLRP3. Le SUD est le domaine c de la protéine non structurale 3 (Nsp3c) , SUD induit l'expression d'IL-1β, sa sécrétion et la régulation à la hausse de CXCL10. Il induit également l'infiltration de cellules macrophages/monocytes dans les espaces interstitiels des bronches et des poumons, ce qui entraîne des lésions pulmonaires**(Mdkhana et al. 2021).**

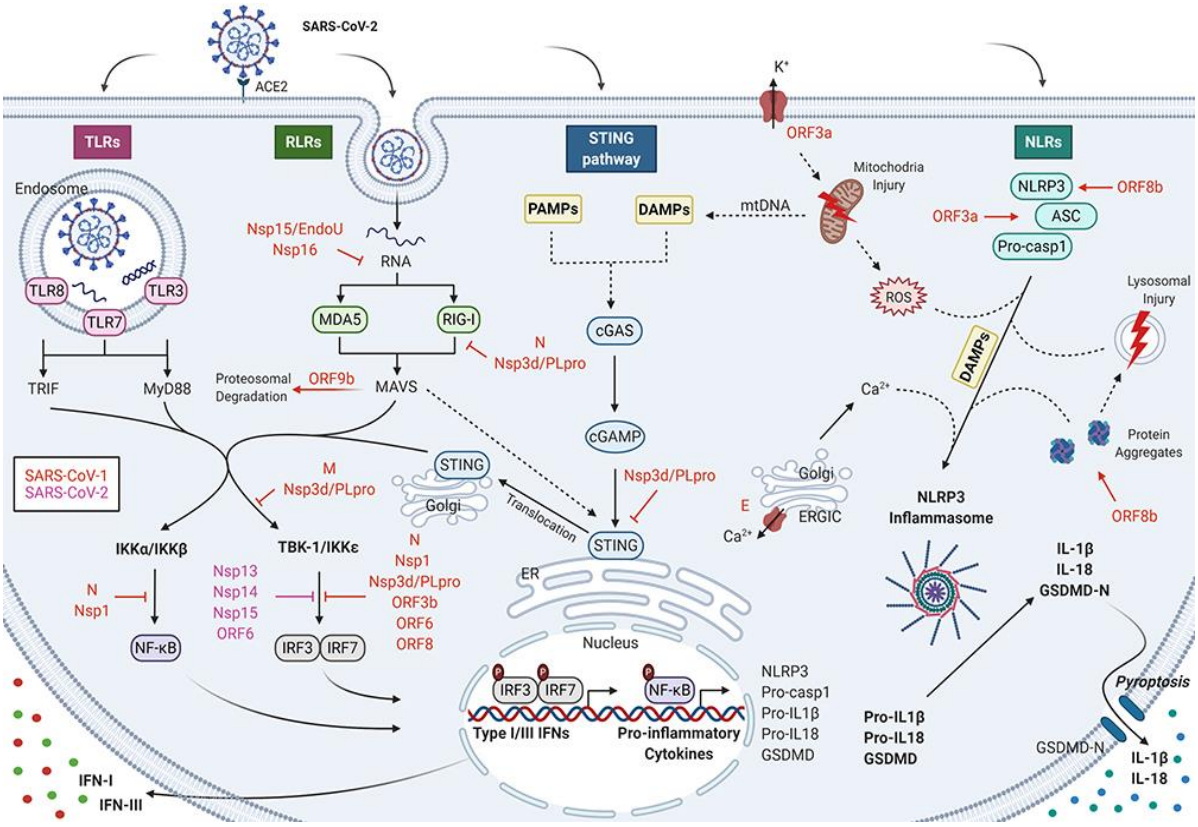


Figure10. Voies de détection des acides nucléiques et leur contournement par le SARS-CoV-2 pendant l'infection par le Covid-19 (**Mdkhana et al. 2021)**.

II. La réponse immunitaire adaptative spécifique à l'antigène :

Implique l'action des lymphocytes T (LT) et LB. Elle rentre en jeu si la réponse immunitaire innée s'avéré inefficace ou dépassée.

la libération du virus entraîne une pyroptose de la cellule hôte et la libération de motifs moléculaires associés à des lésions, notamment de l'ATP, des acides nucléiques et des oligomères ASC **(Sanyal 2020)** .

Ces derniers sont reconnus par les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les macrophages alvéolaires voisins, ce qui déclenche la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (notamment IL-6, IP-10, protéine inflammatoire de macrophage 1α (MIP1α), MIP1β et MCP1).

Ces protéines attirent les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T sur le site de l'infection, ce qui favorise la poursuite de l'inflammation (avec en plus l'IFNγ produit par les lymphocytes T) et établit une boucle de rétroaction pro-inflammatoire**(Bagaini 2020).**

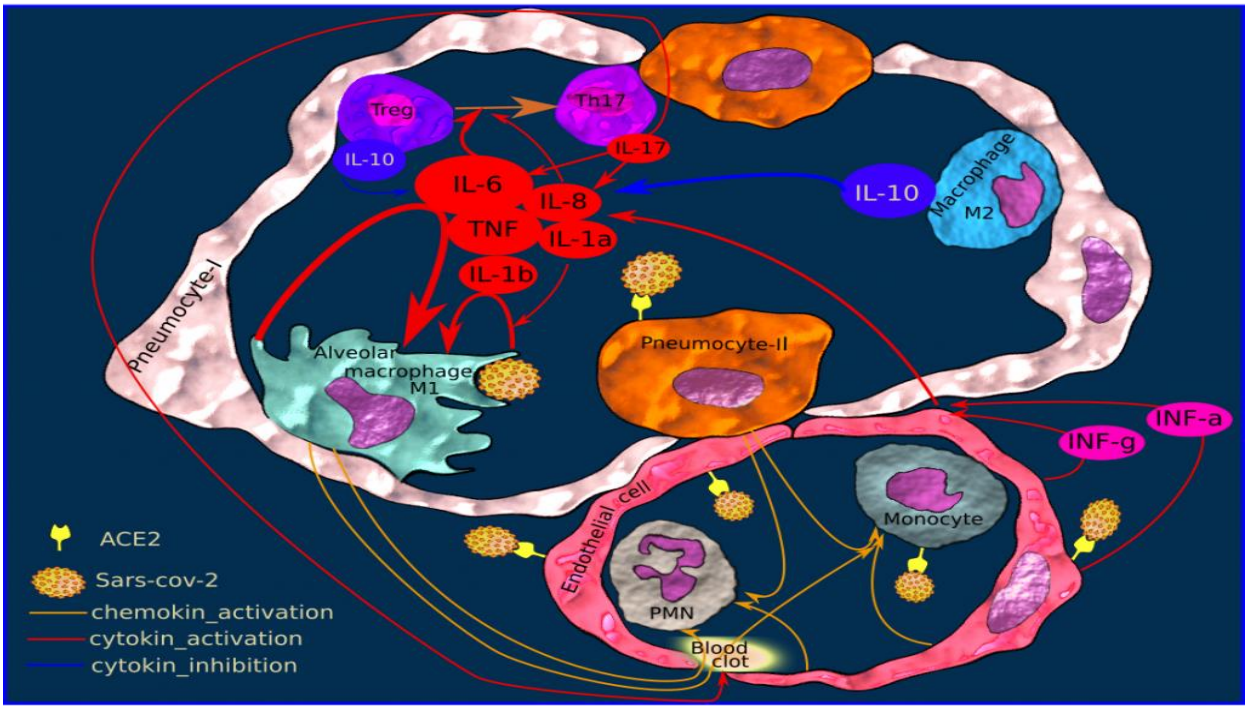


Figure 11. Environnement alvéolaire cytokinique lors de l'infection par le SRAS- Cov-(**Bagaini 2020)**.

III. Dans le cas d'une réponse immunitaire saine :

L'inflammation initiale attire les lymphocytes T spécifiques du virus vers le site de l'infection, où ils peuvent éliminer les cellules infectées avant que le virus ne se propage.

Les anticorps neutralisants de ces personnes peuvent bloquer l'infection virale, et les macrophages alvéolaires reconnaissent les virus neutralisés et les cellules apoptotiques et les éliminent par phagocytose.

L'ensemble de ces processus conduit à l'élimination du virus et à des lésions pulmonaires minimes, ce qui permet la guérison **(Tay et al. 2020).**

IV. Dans le cas d'une réponse immunitaire défectueuse :

Cela peut entraîner une nouvelle accumulation de cellules immunitaires dans les poumons, provoquant une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, qui finit par endommager l'infrastructure pulmonaire **(Hirano and Murakami 2020).**

En outre, les anticorps non neutralisants produits par les cellules B peuvent renforcer l'infection par le SRAS-CoV-2 par le biais d'un renforcement dépendant des anticorps (ADE), ce qui aggrave encore les lésions organiques**(Negro 2020).**

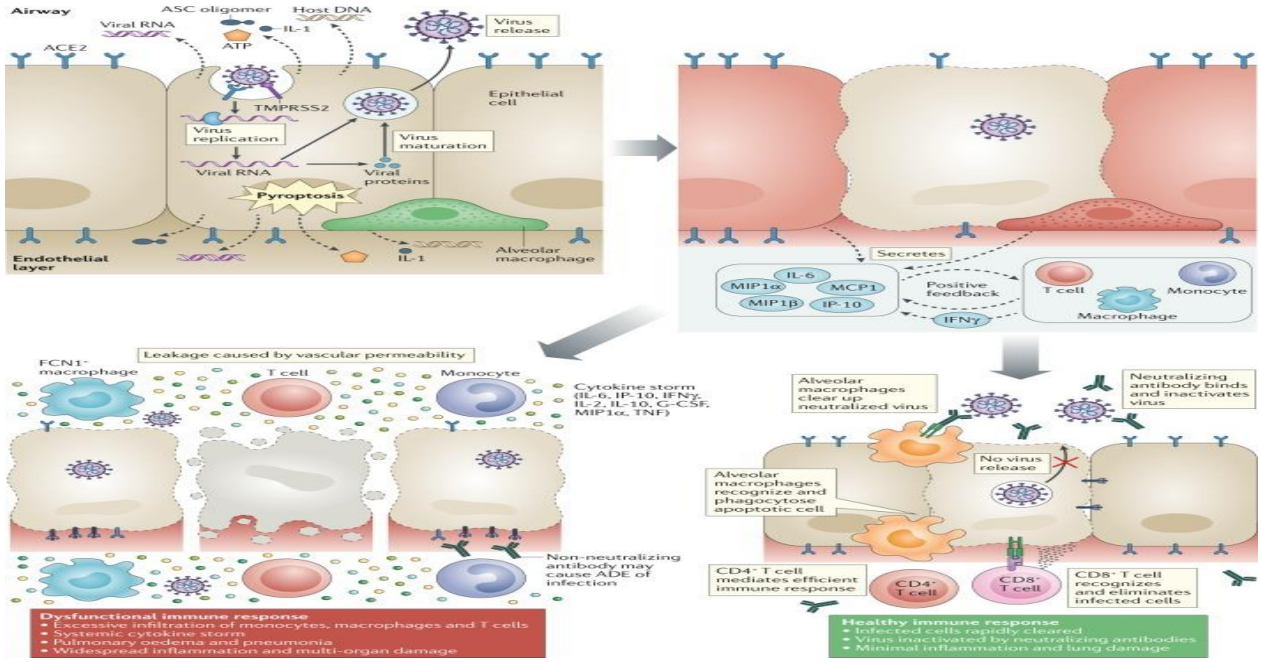


Figure 12. Chronologie des événements au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2 **(Tay et al. 2020)**

IV.1 Orage cytokinique *:*

Le choc cytokinique, également appelé ″orage cytokinique" ou ″syndrome de libération des cytokines", est un phénomène inflammatoire massif qui a été décrit dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines coronaviruses respiratoires humaines.

L'infection par le SRAS-CoV-2 provoque la pyroptose des cellules épithéliales alvéolaires (pneumocytes de type II), ce qui entraîne la libération de cytokines telles que l'IL-1 ß, l'IL-18 et l'IL-33. À son tour, l'IL-1ß stimule une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires et l'IL-18 stimule la libération d'IFN-γ par les cellules effectrices TCD8+, les lymphocytes Th1 et les cellules NK.

Les cellules endothéliales et épithéliales endommagées libèrent également des chimiokines telles que CCL2, CCL3 et CXCL10 qui attirent les cellules mononucléaires myéloïdes qui libèrent davantage de cytokines inflammatoires, créant ainsi une boucle de rétroaction positive. L'IL-10 est libérée dans une tentative inefficace de supprimer le processus inflammatoire**(Bordallo et al. 2020b).**

Certaines cytokines sont produites de façon exagérée et excessive par les cellules du système immunitaire, entrainant une réaction inflammatoire systémique, aigue et sévère.
les macrophages qui sont activés par l'INFδ, contribuent considérablement à la libération massive de :

- **Cytokines** : IL-6, IL-1β, IL-18, IL-17, TNF-α et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF),
- **Chimiokines**: IL-8, protéine chimiotactique des monocytes (MCP)-1, protéine inflammatoire des macrophages (MIP)-1b, CCL 5, CXCL 9 et CXCL10 **(Nile et al. 2020).**

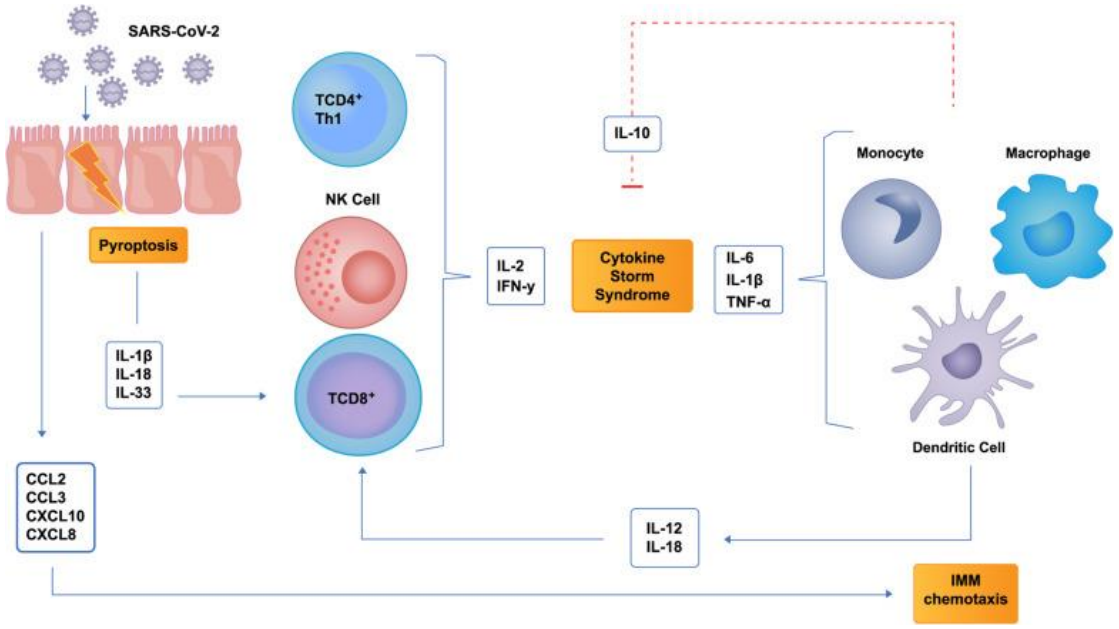


Figure 13. Illustration schématique des différentes interactions cellulaires intervenant dans la genèse d'un syndrome inflammatoire pulmonaire à Covid 19 **(Bordallo et al. 2020a).**

IV.2.Syndrome de detresse respiratoire aigue (SDRA)

La Pathophysiologie:.

L'infection par SRAS-CoV-2 est médiée par la liaison de la pointe du virus à l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 sur les cellules épithéliales alvéolaires de type 2. L'infection virale incite les cellules à réagir en libérant des chimiokines et des cytokines**(Wiersinga et al. 2020)** .

- **Au stade précoce**, L'infection peut également submerger les cellules épithéliales et provoquer leur mort par pyroptose, ce qui entraîne la libération de molécules pro- inflammatoires et de motifs moléculaires associés aux agents pathogènes. La reconnaissance des dommages et des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes ainsi que les cytokines activent les macrophages alvéolaires et les chimiokines agissent pour recruter des cellules immunitaires inflammatoires dans le poumon **(Wiersinga et al. 2020).**

Le SDRA provoque des dommages alvéolaires diffus dans le poumon. Il y a formation d'une membrane hyaline dans les alvéoles au stade aigu**(Wang et al. 2021).**

- **Au stade tardif** :La libération excessive par les cellules immunitaires d'effecteurs antimicrobiens, tels que les métalloprotéases matricielles ou MMPs, les élastases et les espèces réactives de l'oxygène, induit des lésions tissulaires collatérales qui entraînent une perte de l'intégrité de la barrière épithéliale et endothéliale et une infiltration de liquide protéique dans l'espace aérien alvéolaire, suivie d'un élargissement interstitiel, d'un œdème puis d'une prolifération de fibroblastes au stade d'organisation**(Xu et al. 2020).**

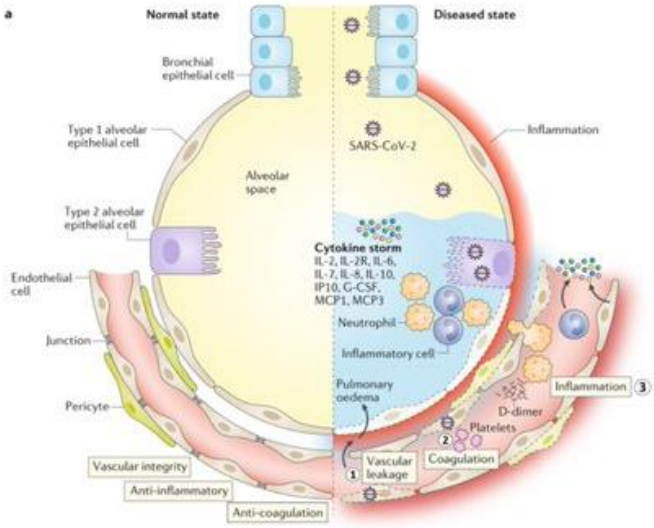


Figure14 . physiopathologiques de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)**(Teuwen et al. 2020).**

IV.3.La fibrose :

Définition :

La fibrose est fondamentalement une réponse pathologique de cicatrisation qui entraîne un remodelage architectural important de l'environnement extracellulaire. L'un des principaux résultats de la fibrose est la réduction de l'élasticité des tissus, qui entraîne un dysfonctionnement des organes dont l'élasticité est nécessaire au fonctionnement normal (par exemple, les poumons, le cœur). Les principaux biomarqueurs de l'apparition de la fibrose sont l'activation des myofibroblastes (α-actine musculaire lisse) et l'augmentation du dépôt de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) telles que les collagènes et diverses molécules matricielles associées (LOX, MMP, hydroxyproline). La fibrose est également associée à l'activation des voies de

signalisation pro-inflammatoires, notamment le TNF-α, les interférons et les interleukines, qui sont des facteurs clés dans la fibrogènèse.

Cependant, le syndrome de détresse respiratoire constituant une complication de la maladie covid19 engendre systématiquement une atteinte massive du poumon menant invariablement vers une fibrose pulmonaire diffuse responsable d'une perte de fonction de l'organe souvent débilitante condamnant ainsi le patient guérit à dépendre d'une assistance respiratoire **(Rai, et al. 2021).**

IV.4Implication du SARS-CoV-2 dans le processus de coagulation :

L'infection par le SRAS-CoV-2 est associée à une activation accrue du système immunitaire inné qui est connu pour activer le NF-κB, un facteur de transcription clé qui active de nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire à l'origine de l'orage cytokinique (TNF-α, IL-6, IL-2 et MCP1) et de l'inflammation.

l'inflammation systémique peut stimuler la cascade de coagulation en activant la génération de thrombine, en régulant à la baisse les mécanismes anticoagulants, ainsi qu'en inhibant la fibrinolyse dans une boucle de rétroaction positive**(Goyal et al. 2021).**

Mécanismes :

a) L'ACE2 se décompose normalement en angiotensine II, et la régulation à la baisse de l'ACE2 médiée par le SRAS-CoV-2 pourrait entraîner une accumulation d'angiotensine II et contribuer ainsi à un état pro coagulant**(Ahmed and Anirvan 2020).**

b) le NF-κB stimule les neutrophiles qui, lors de leur activation complète, expulsent leur ADN en même temps que les histones et d'autres protéines associées et conduisent à la formation de NET responsable de l'induction d'un état thrombogénique . L'activation inflammatoire des neutrophiles déclenche une interaction avec les voies de a coagulation par l'intermédiaire des facteurs XI et XII formant des pièges extracellulaires (NETs) avec des amas d'ADN, d'histones et d'autres protéines associées. De plus, les NETs ont été observés dans les vaisseaux sanguins d'individus décédés des suites de la Covid 19**(Goyal et al. 2021).**

c) Dans les cellules endothéliales, NF-κB entraîne l'expression complète de molécules d'adhésion telles que la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1), la molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1 (VCAM-1) et la molécule d'adhésion des leucocytes endothéliaux 1 (E-

sélectine) qui facilitent l'adhésion à la paroi vasculaire des cellules inflammatoires, notamment les monocytes, les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages, ce qui a pour effet d'augmenter leur potentiel thrombogène **(Merdji, et al.2021).**

d) L'infiltration de cellules inflammatoires et du complexe leucocytes-plaquettes active le VWF (von Willebrand factor), un autre facteur prothrombotique important qui permet l'agrégation des plaquettes conduisant à la formation du thrombus. le NF-κB intervient également dans l'expression des facteurs de coagulation tels que le facteur VIII et le TF(tissu factor ou facteur tissulaire) en combinaison avec une diminution concomitante des facteurs anticoagulants, notamment l'inhibiteur de la voie du TF (TFI), l'antithrombine ou la thrombomoduline .Cela entraîne l'activation de la cascade de coagulation extrinsèque et intrinsèque, conduisant à la génération de thrombine et finalement à la coagulation. Il est intéressant de noter que la thrombine induit des gènes dépendant du NF-κB qui forment une boucle de rétroaction positive et intensifient ainsi la coagulation. De plus, le NF-κB nuit à la fibrinolyse en médiant l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1), ce qui indique un processus de coagulation activé. Ainsi, l'induction de NF-κB peut présenter des manifestations cliniques de sepsis, de CIVD et de dysfonctionnement de plusieurs organes **(Merdji, et al.2021).**

e) L'orage cytokinique induit par le NF-κB est également connue pour moduler à la fois, la voie d'activation TF dépendante et la voie d'activation de contact.les cellules immunitaires innées, y compris les monocytes et les neutrophiles, peuvent médier l'expression du TF, entraînant l'activation ultérieure du processus de coagulation(**Merdji, et al.2021)**.

f) L'orage cytokinique active également le VWF, un facteur prothrombotique pour l'agrégation des plaquettes responsable de la formation du thrombus**(Goyal et al. 2021).**

g) Il existe une forte association entre l'hypoxie, le dysfonctionnement endothélial et la formation de thrombus(**Evans 2019)**. La réponse vasculaire à l'hypoxie est principalement régulée par les HIF. En fait, l'apparition de l'hypoxie active l'axe de signalisation (PI3K/Akt/mTOR) qui influence l'activation des HIF. HIF-1 est une protéine hétérodimérique de liaison à l'ADN qui comprend une sous-unité α régulatrice (HIF-1α) et une sous-unité β

exprimée de manière constitutive (HIF-1β). La forme active fonctionnelle du facteur de transcription HIF-1 est obtenue par la liaison de HIF-1α avec la sous-unité HIF-1β dans le noyau et le recrutement des acétyltransférases p300/CBP. Ce complexe déclenche plusieurs gènes cibles en se liant à leurs éléments de réponse à l'hypoxie (HRE), qui sont situés à l'intérieur ou à proximité de la région promotrice des gènes cibles de HIF-1**(Zhang et al. 2018).**.
L'accumulation du complexe actif de HIF-1α, HIF-1β et des acétyl transférases p300/CBP dans le noyau provoque une régulation transcriptionnelle ascendante de HIF-1 qui peut cibler directement le processus de coagulation du sang. En particulier, les cibles du HIF-1 activé régulent le facteur pro thrombotique, le TF, qui favorise la formation d'un caillot de fibrine stabilisé et finalement la génération d'un thrombus**(Goyal et al. 2021).**

L'hypoxie supprime également le système fibrinolytique en augmentant l'expression du PAI-1 et en réprimant les activateurs du plasminogène

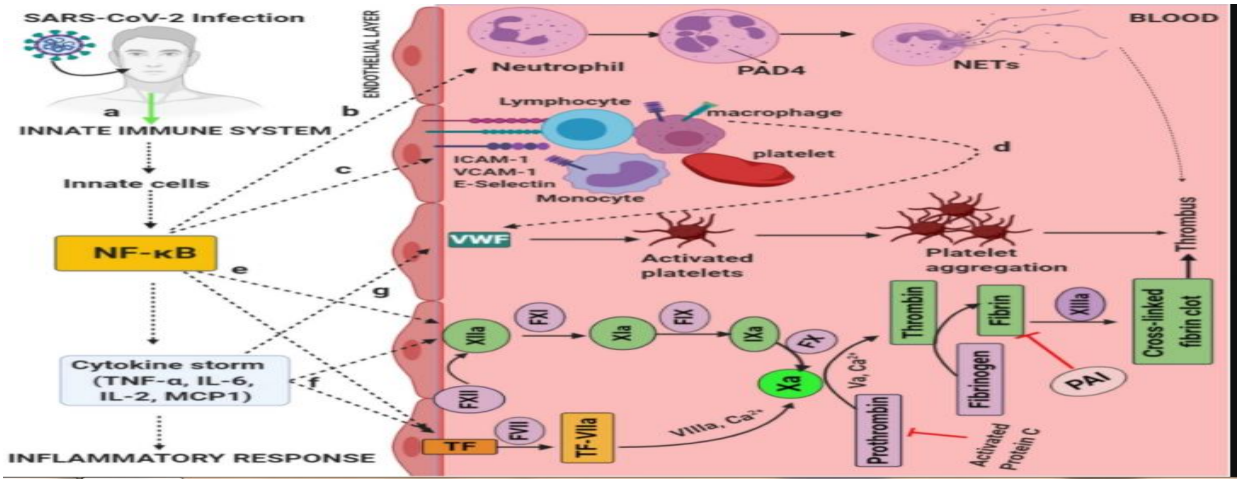


Figure 15. Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) **Goyal et al. 2021).**

V. Echappement au système immunitaire :

À l'intérieur des cellules hôtes, la survie des CoVs du SRAS est assurée par de multiples stratégies d'évitement du mécanisme immunitaire de l'hôte, qui peuvent également être généralisées au SRAS-CoV-2.

- En raison de l'absence de motifs moléculaires associés à l'agent pathogène sur les les vésicules à double membrane **(V'kovski et al. 2021)** provenant de la première étape de

l'infection par le CoV SRAS, ils ne sont pas reconnus par les récepteurs de reconnaissance des motifs du système immunitaire de l'hôte**(Kang et al. 2020).**

- Nsp1 **(Wathelet et al. 2007)** peut entraver les réponses à l'interféron (IFN)-I par le biais de plusieurs mécanismes, tels que l'atténuation du système de traduction de l'hôte, l'induction de la dégradation de l'ARNm de l'hôte et la répression de la phosphorylation du facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription (STAT)1. La Nsp3 antagonise la production d'interférons et de cytokines en bloquant la phosphorylation du facteur 3 de régulation de l'interféron (IRF3) et en interrompant la voie de signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF-KB). Les NSP 14 et 16 coopèrent pour former une coiffe 5′ virale similaire à celle de l'hôte. Ainsi, le génome ARN viral n'est pas reconnu par les cellules du système immunitaire**(Totura and Baric 2020).**
- Les protéines accessoires ORF3b et ORF6 peuvent perturber la voie de signalisation de l'IFN en inhibant l'expression de l'IFNβ dépendant d'IRF3 et de NF-KB et en bloquant la voie de signalisation JAK-STAT, respectivement. De plus, la signalisation IFN est altérée par les protéines structurelles M et N, ce qui entraîne une perturbation des signaux TANK-binding kinase 1 (TBK1)/IKB kinase ε et TRAF3/6-TBK1-IRF3/NF-KB/AP1 **(Heininger 2020).**

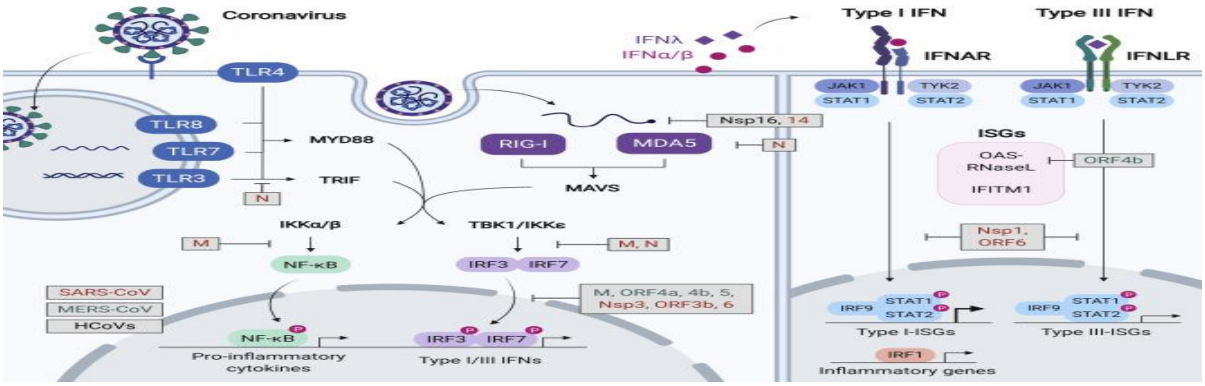


Figure 16. Représentation schématique de l' Inhibition de l'interféron par coronavirus **(Park and Iwasaki 2020).**

VI. Les morts cellulaires impliqués dans l'infection au covid 19

VI.1. Nétose (Nets) :

Les neutrophiles sont les principales cellules du système immunitaire inné. L'un des mécanismes d'action des neutrophiles est la formation de pièges extracellulaires pour neutrophiles NET.

Le processus de génération des NET, appelé netose, est un type spécifique de mort cellulaire, différent de la nécrose et de l'apoptose. Il s'agit d'un programme de mort cellulaire en plusieurs étapes : les enzymes des granules se déplacent vers le noyau et facilitent la décondensation de la chromatine. Ensuite, les membranes internes se brisent, et la cytolyse libère les NET.

Les NET sont composées de chromatine nucléaire, associée à des histones nucléaires et à des protéines antimicrobiennes granulaires sont cytotoxiques, immunogènes et pro-thrombotiques**(Wager 2011).**

La principale fonction des NET est de piéger et de tuer les agents pathogènes, tels que les bactéries, les champignons, les virus et les protozoaires . Le piégeage dans les fibres d'ADN empêche la propagation des agents pathogènes et facilite la concentration des facteurs antimicrobiens au site de l'infection

Les virus sont connus pour leur capacité à échapper à la réponse immunitaire de l'organisme. Récemment, il a été démontré qu'ils peuvent agir comme déclencheurs du processus de NETosis ou « Neutrophil extra cellular trap » (**Schönrich and Raftery 2016) (Martinod K 2014).**

La Netose induite par le virus covid 19 agit comme une arme à double tranchant : il y a le piégeage mécanique du virus, mais la réaction inflammatoire et immunologique déclenchée par la libération des NET peut être nuisible en soi.

Les NETS peuvent endommager les organes dans diverses maladies à savoir les cas graves de covid-19. Les neutrophiles contribuent directement ou indirectement à la libération de cytokines telles que l'IL-1 ou l'IL-6 favorisant ainsi l'orage cytokinique L'hyper activation des neutrophiles mène inéluctablement à leur frustration se manifestant par de la Netose responsable d'une destruction pulmonaire diffuse d'où le syndrome de détresse respiratoire.

En effet, une hyperneutrophilie est un facteur prédictif d'une issue plus défavorable, et de graves infiltrats riches en neutrophiles ont été notés chez des patients décédés de la covid-19 **(Schön et al. 2020).**

En outre, l'immunothrombose un mécanisme mettant en exergue une interaction fonctionnelle entre neutrophile et thrombocyte serait un des initiateur de la Netose **(Granger, et al.2014)**Cette

intime interaction justifierait toutefois, la présence de caillots sanguins chez 20 à 30 % des patients atteints de Covid-19**(Rosen 2020).**

VI.2. La pyroptose

Est une forme de mort cellulaire programmée hautement inflammatoire et dépendante de la Caspase-1 qui conduit à la formation de pores à base de gasdermine et qui se produit le plus fréquemment lors d'une infection par des agents pathogènes intracellulaires.

Il a été postulé que la pyroptose avec rupture rapide de la membrane plasmique et libération du contenus intracellulaires pro-inflammatoires pourrait également jouer un rôle dans la pathogenèse de la covid-19 **(López-Reyes et al. 2020)**.

La réplication virale rapide qui entraîne une pyroptose accrue peut conduire à une libération massive de médiateurs inflammatoires **(Yang 2020).**

VI. 2 .1 .Voie de signalisation :

Le récepteur cytoplasmique NLRP3 activé par le SRAS-CoV-2 devrait interagir avec l'ASC (apoptosis – associated speck- like protein) il s'en suit le recrutement de la pro-caspase-1 formant ainsi l'inflamasome responsable de l'activation de la caspase-1 , l'amplification du pool de caspase 1 se fera systematiquement par autoclivage., Une fois le pool de caspase 1 activee est constitué , les pro- IL-1β, la pro-IL-18 ainsi que la gasdermine D inactive (GSDMD) seont à leur tour clivées et en IL-1β, IL-18 et GSDMD active. En outre, la GSDMD activée induit une pyroptose en formant des pores dans la membrane cellulaire, ce qui permet aux cytokines pro-inflammatoires, IL-1β et IL-18, d'être sécrétées dans l'espace

extracellulaire**(Zhao and Zhao 2020).**

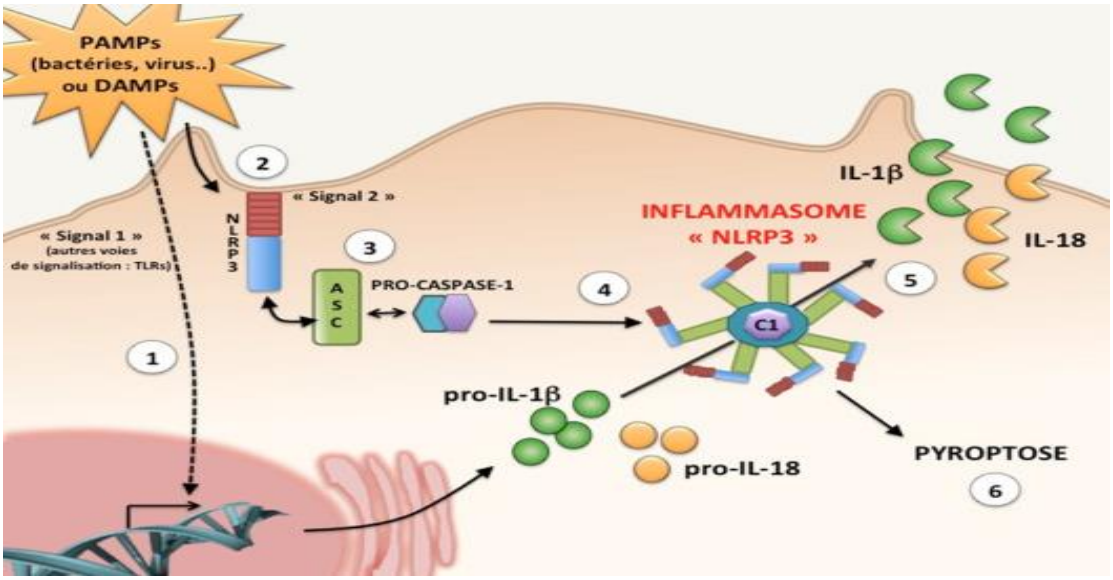


Figure17. Représentation schématique de la pyroptose(**Yang and Lai 2020)**.

VI.3. Ferroptose

L'infection par le COVID-19 induit la sécrétion d'IL-6, qui peut stimuler la ferritine et la synthèse de l'hepcidine, conduisant finalement à une dérégulation du métabolisme du fer

L'excès de fer intracellulaire interagit avec l'oxygène moléculaire afin de générer des ROS par la réaction de Fenton, ce qui entraîne un trouble de la fonction mitochondriale et la mort cellulaire ferroptotique

La ferroptose s'est avérée être liée à des perturbations neurologiques incluant des troubles cognitifs, l'agueusie et l'anosmie (perte du goût et de l'odorat) ,qui sont des manifestations régulières de la maladie COVID-19 **(Edeas, et al.2020).**

VI.3. 1. Voie de signalisation :

Après une période d'incubation, le SARS-CoV-2 envahissant provoque un effet cytotoxique sur de nombreux organes.

En raison de l'infection, une pléthore de transferrines portant du Fe3+ sont reconnues par les récepteurs de transferrine et entrent ainsi dans la cellule. Ensuite, le transporteur de métaux

divalents 1 (DMT1) transforme le Fe3+ en Fe2+, accompagné d'une accumulation de fer dans la cellule.

Le peroxyde d'hydrogène (H2O2), le Fe2+ et les lipides provoquent ensemble la réaction de Fenton, produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) lipidiques massives. Celles-ci peuvent être éliminées par le glutathion (GSH) à l'aide de la glutathion peroxydase 4 (GPX4).

Cependant, en raison de la surcharge en fer, une réaction de Fenton étendue génère un grand nombre d'espèces lipidiques réactives de l'oxygène, provoquant des dommages à la membrane cellulaire(**Yang and Lai 2020)**.

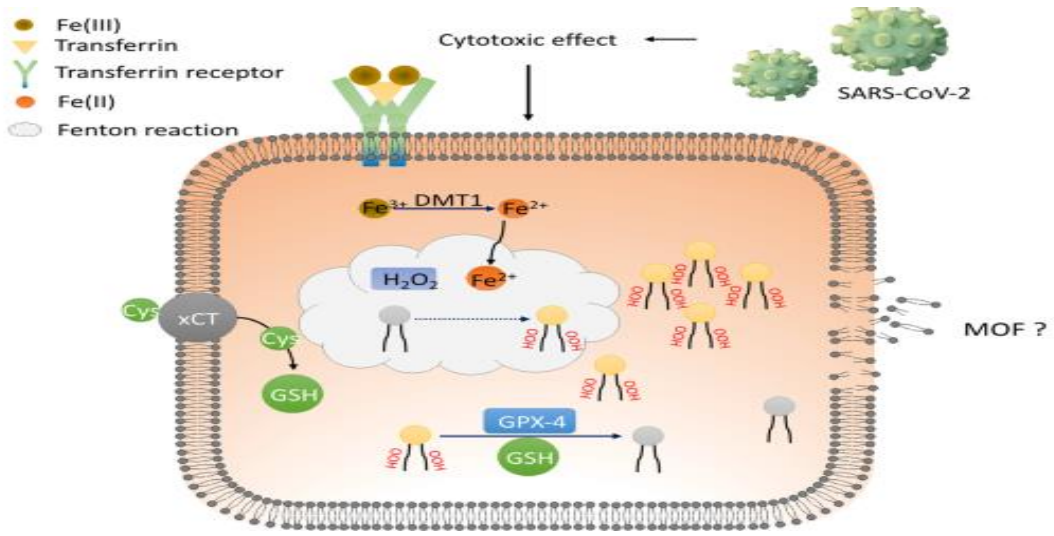


Figure 18. Représentation schématique de la ferroptose **(Yang and Lai 2020).**

VI .4. L'apoptose :

Est une forme de mort cellulaire régulée qui élimine les cellules endommagées et excessives afin de maintenir l'homéostasie des tissus. Il existe deux voies principales d'induction de l'apoptose : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque.

- . La voie intrinsèque est initiée par perméabilisation de la membrane extérieure de la mitochondrie, suivie de la libération de plusieurs molécules proapoptotiques , ce qui entraîne le déclenchement de la mort cellulaire.

- La voie extrinsèque quant à elle est déclenchée par la stimulation de récepteurs de la mort (DR) **(Ivanisenko et al. 2020).**

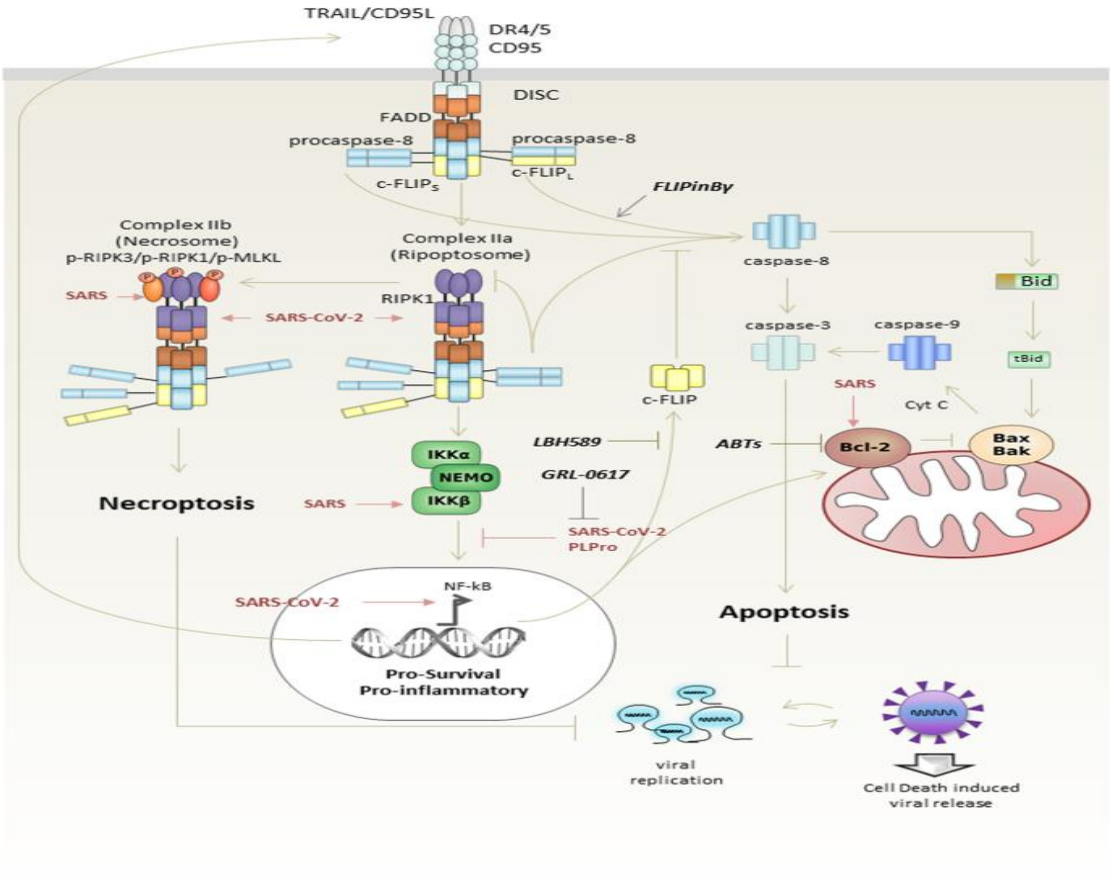


Figure 19. Représentation schématique de l'apoptose **(Ivanisenko et al. 2020).**

VI .4.1.Lors de la réplication :

L'apoptose extrinsèque et l'activation de la caspase-8 a travers c-FLIP ou la caspase-8 au début de l'infection semble être une stratégie importante pour inhiber la réplication du virus et limiter son nombre.

L'apoptose retardée des cellules hôtes présente un avantage pour la réplication du coronavirus et l'aggravation de l'infection à ses premiers stades.

Le virus pourrait inhiber l'apoptose extrinsèque par le biais de la régulation positive de c-FLIP. Le virus du SRAS-CoV-2 peut profiter de ce retard de mort cellulaire médié par c-FLIP pour sa propre réplication.

Il est remarquable de constater que le niveau d'expression de c-FLIP est accru dans plusieurs lignées cellulaires infectées par le SRAS-CoV-2, de même que les médiateurs clés des réseaux de signalisation de la RD (récepteurs de la mort) Une expression élevée de c-FLIP a été observée à des moments très précoces après l'infection par le SRAS-CoV-2, ainsi que dans les biopsies pulmonaires post-mortem des patients atteints de la maladie Covid-19. En accord avec ces données, il est logique de supposer que le blocage de l'apoptose extrinsèque via la régulation à la hausse des protéines c-FLIP est l'un des moyens permettant au SRAS-CoV-2 de maintenir sa réplication**(Blanco-Melo et al. 2020).**

L'hyper activation de la voie NF-κB est l'une des caractéristiques classiques des infections virales, et pourrait être importante aux premiers stades de l'infection par le SRAS-CoV-2 pour bloquer l'apoptose.

L'activation du NF-κB entraîne la régulation à la hausse des principaux inhibiteurs de l'apoptose, tels que c-FLIP, les membres anti apoptotiques de la famille Bcl-2 et les XIAP**(Ivanisenko et al. 2020).**

VI .4.2.Aux stades ultérieurs de l'infection :

Les coronavirus contrôlent également la voie intrinsèque de l'apoptose. Il a été démontré que l'Orf7a du SRAS interagit avec les membres antiapoptotiques de la famille Bcl-2, ce qui pourrait faciliter l'apoptose.

La suppression de l'activité de NF-κB semble être une étape cruciale de l'infection virale dans la promotion de la mort cellulaire.

Parmi les mécanismes de suppression du NF-κB on distingue :

- L'interaction directe de la protéine M du SRAS-CoV avec IKKβ, qui entraîne la suppression de l'activation du NF-κB.
- L'activité protéolytique de la protéase de type papaïne (PLpro) du SRAS-CoV2 réprime l'activation du NF-κB en éliminant les chaînes d'ubiquitine liées à K48 de IκBα. Cette dernière est une étape cruciale de l'activation de NF-κB conduisant à la dégradation d'IκBα et à la translocation nucléaire de NF-κB **(Ivanisenko et al. 2020)**.

I. Tableau clinique :

Les symptômes de la COVID-19 sont généralement observés au bout de 5 jours d'incubation. Le temps moyen d'apparition des symptômes à partir de l'incubation du Covid-19 est de 1-5 jours, et les personnes infectées présentent des symptômes pendant 5à11 jours **(Lauer et al. 2020a)**. Il a été démontré que cette durée est étroitement liée au système immunitaire du patient et à son âge. Cependant, une réactualisation de données cliniques, proposée dans les Annals of Internal Medicine et reprise dans le New England Journal of Medicine Journal Watch insiste sur la véracité et subtilité de « quarantaine », tenant compte que la majorité des patients deviennent symptomatiques11 ou 12 jours post exposition et la grande majorité dans les 14 jours**(Stephen A.et al.2020)(Lauer et al. 2020) .**

I. 1. La forme a symptomatique :

Le spectre clinique de la Covid-19 varie d'une forme asymptomatique ou peu symptomatique à une maladie clinique caractérisée par une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique, un choc septique et par une défaillance de plusieurs organes.

A partir des données des citoyens japonais évacués de Wuhan, On estime que 17,9 % à 33,3 % des patients infectés resteront asymptomatiques**(Mizumoto et al. 2020).**

I. 2. La forme symptomatique :

À l'inverse, la grande majorité des patients symptomatiques présentent généralement de la fièvre, de la toux et un essoufflement, et plus rarement un mal de gorge, une anosmie, une dysgueusie , une anorexie, des nausées, des malaises, des myalgies et des diarrhées **(Stokes et al. 2020).**

En fonction de la gravité de la maladie présentée qui comprend les symptômes cliniques, des paramètres biologiques et radiologiques anormaux, l'hémodynamique et la fonction des organes. L'NIH (National Institutes of Health) a publié des directives qui classent la Covid-19 en cinq types distincts.

- **Infection asymptomatique ou pré symptomatique** : Individus dont le test de dépistage du SRAS-CoV-2 est positif et qui ne présentent aucun symptôme clinique compatible avec la Covid-19.
- **Maladie légère** : Les personnes qui présentent des symptômes de la Covid-19 tels que fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, anosmie ou dysgueusie, mais sans essoufflement ou imagerie thoracique anormale.
- **Maladie modérée** : Personnes qui présentent des symptômes cliniques ou des signes radiologiques d'une maladie des voies respiratoires inférieures et qui ont une saturation en oxygène (SpO2) ≥ 94 % à l'air ambiant.
- **Maladie grave** : Les personnes qui ont une (SpO2) ≤ 94 % à l'air ambiant ; un rapport entre la pression partielle de l'oxygène artériel et la fraction d'oxygène inspirée, (PaO2/FiO2) <300 avec une tachypnée marquée avec une fréquence respiratoire >30 respirations/min ou des infiltrats pulmonaires >50 %.
- **Maladie critique** : Les personnes qui présentent une insuffisance respiratoire aiguë, un choc septique et/ou un dysfonctionnement de plusieurs organes. Les patients atteints d'une maladie grave de type Covid-19 peuvent devenir gravement malades avec le développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui tend à se produire environ une semaine après l'apparition des symptômes.

I. 3. Les manifestations :

I. 3.1. Manifestations cardiaque :

Le récepteur virale ACE2 est abondamment exprimée sur les cardiomyocytes. Le Covid-19 impact de plusieurs façons le système cardiovasculaires en provoquant , l'arrêt cardiaque, la myocardite, les lésions myocardiques aiguës, la cardiomyopathie induite par le stress, le choc cardiogénique, les arythmies et, par la suite, l'insuffisance cardiaque (IC)**(Butt et al. 2020).**

I. 3.2. Manifestations gastro-intestinales :

le SRAS-CoV-2 affecte également les organes gastro-intestinaux car l'ACE2 est abondamment exprimé sur les cellules glandulaires des épithéliums gastrique, duodénal et rectal **(Zhang, and al. 2020)** ainsi que sur les cellules endothéliales et les entérocytes de l'intestin grêle. De nombreux rapports montrent que le SRAS-CoV-2 peut être détecté dans des échantillons de matières fécales **(Lin et al. 2020)(Cheung et al. 2020)**d'œsophage, d'estomac, de duodénum et de rectum**(Ling et al. 2020)** .

les cas graves de Covid-19 étaient plus susceptibles de présenter des symptômes gastro-intestinaux que les cas bénins **(Ling et al. 2020).**

I. 1.3. Manifestations hépatiques :

L'atteinte hépatique est une complication fréquente de l'infection par le SRAS-CoV-2 et peut être causée par une infection virale directe des cellules hépatiques **(Guan et al. 2020).**

Une fonction hépatique anormale avec des taux élevés d'aspartate aminotransférase(ASAT) ou d'alanine aminotransférase(ALAT)**(Guan et al. 2020) (Siyuan Yang et al.2020)(Nanshan et al.2020).**

I. 1.4. Manifestations rénal :

Les mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez Covid-19 pourraient être multifactoriels, tels que des dommages causés par les cytokines, le syndrome cardio-rénale, l'hypoxie, l'hypertension intra-abdominale, le déséquilibre hydrique, l'hypoperfusion, la toxicité tubulaire liée à la rhabdomyolyse et l'endotoxine **(Baig et al. 2020).**

La prévalence de l'insuffisance rénale aiguë est faible mais pourrait augmenter avec la gravité de la Covid-19**(Lai et al. 2020).**

I .1.5. Manifestations neurologiques :

Des études antérieures ont montré la présence de récepteurs ACE2 dans le système nerveux et dans les muscles squelettiques, suggérant un mécanisme de lésion neuromusculaire liée au SRAS-CoV-2**(Wu et al. 2020).**

L'ACE2 et les lésions du système nerveux associées au Covid-19 peuvent également être causées par des lésions infectieuses directes, des lésions hypoxiques ou celles liées à la réponse immunitaire **(Moriguchi et al. 2020).**

I. 1.6. Manifestations olfactives et gustatives :

Les troubles olfactifs et gustatifs sont connus pour être associés aux infections virales **(Giacomelli et al. 2020),** et le SRAS-CoV-2 ne fait pas exception. Une étude in vitro a montré que le récepteur ACE2 est largement exprimé sur les cellules épithéliales de la muqueuse

buccale**(Lechien et al. 2020)**, suggérant un mécanisme pathogénique possible pour l'association entre Covid-19 et les troubles olfactifs et gustatifs.

I. 1.7. Manifestations oculaire :

Bien que des récepteurs ACE2 aient été détectés dans les organes oculaires, notamment dans la rétine, la choroïde et les épithéliums conjonctivaux**(Senanayake et al. 2007) (Wagner et al. 1996),** l'atteinte oculaire associée à l'infection par le SRAS-CoV-2 a rarement été signalée **(brandy et al.2019).**

I. 1.8. Manifestations cutanées :

Bien que de nombreuses infections virales puissent être associées à des manifestations cutanées**(brandy et al.2019) ,(Recalcati 2020)**des symptômes cutanés ont rarement été rapportés en association avec le Covid-19 **(Mazzotta and Troccoli 2020).**

Cependant, on a observé chez certains individu porteurs du virus des éruptions cutanées de type exanthème liées à la réponse immunitaire aux nucléotides viraux ; d'autres faisant suite à la virémie se manifestant par des lésions de vascularite et de vasculoropathie thrombotiques. Toutefois l'origine iatrogène de certaines lésions observées n'est pas à écarter **(Lai et al. 2020).**

Les patients atteints de Covid-19 sont plus susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables des médicaments et d'interactions de leur traitement provoquant des réactions cutanées secondaires à tout moment de l'évolution de la maladie**(Suchonwanit, et al.2020) .**

II .Facteurs de risque :

II .1. Sexe :

Des études ont rapporté une inégalité des sexes dans l'évolution de la maladie. En effet, il semblerait que les homme serait plus sujets de développer des cas graves comparativement aux femme qui elles présenteraient une résistance constitutive . ceci pourrait s'expliquer par le nombre plus élevé des récepteurs viraux (ACE2) chez l'homme (**Tu Haitao et al. 2020)**.

Les différences observées entre les sexes dans la sévérité de la Covid-19 peuvent également être médiées par l'expression et l'activité du gène TMPRSS2 et le géne de l'ACE2.

Il est probable que les différences chromosomiques/génétiques, ainsi que la régulation différentielle de l'ACE2 et du TMPRSS2 par les hormones sexuelles, qui dépend du cycle de vie, soient des considérations pertinentes. Notamment, le gène de l'ACE2 qui se trouve sur le chromosome X**(Tukiainen et al. 2018).**

Il est démontré que ,le seul stimulus connu de la transcription du gène TMPRSS2 est l'androgène**(Haitao et al .2020)** .

II .2.Grossesse :

Un état physiologique qui est associé à la régulation positive et à l'augmentation de l'ACE2 est la gestation normale, ce qui soulève la possibilité que les femmes enceintes soient plus à risque de l'infection par le SRAS-CoV-2.**(Garovic et al. 2021)**

II .3.obésité :

L'obésité est un état d'inflammation de l'immunité innée défectueuse résultant de la libération d'adipokine (leptine, adiponectine, résistine…) ce qui pourrait expliquer en partie pourquoi les patients obèses sont plus enclins à souffrir d'infections respiratoire due au Covid19. Les adipokines sont nécessaires pour identifier les voies physiopathologiques , notamment l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), de l'angiotensinogène et du (VEGF), cytokines inflammatoires (TNF-α), (IL-1), IL-6, IL-10], (TGF-β) et protéine chimio attractive monocytaire-1 (MCP-1) **(Yang, Hu, and Zhu 2021).**

Les sujets obèses sont susceptibles d'avoir une carence en vitamine D qui a des responsable de la sévérité de la covid19**(Arthur PIRAUX 2020).**

II .4.Diabète :

L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline favorisent la synthèse accrue de cytokines pro-inflammatoires, entretient le stress oxydatif et stimule la production de molécules d'adhésion qui médient l'inflammation tissulaire **(Knapp 2013).**

Des études in vitro ont montré que l'exposition des cellules épithéliales pulmonaires à des concentrations élevées de glucose augmente de manière significative l'infection et la réplication du virus de la grippe, ce qui indique que l'hyperglycémie peut favoriser la réplication virale in vivo **(Kohio and Adamson 2013).**

II .5.Cancer :

Les patients atteints de cancer sont considérés comme une population très vulnérable à l'infection par le SRAS-CoV-2 et au développement de symptômes plus graves de la Covid-19, ce qui est probablement dû à l'état d'immunosuppression systémique causé directement par la croissance de la tumeur et indirectement par les effets du traitement anticancéreux.**(C. Liu et al. 2020)**

II .6.Asthme :

En théorie, les patients asthmatiques devraient présenter une susceptibilité et une gravité accrues à l'infection par le SRAS-CoV-2 en raison d'une réponse immunitaire antivirale déficiente et de la tendance à l'exacerbation provoquée par les virus respiratoires courants. Cependant, les études existantes n'ont pas montré une prévalence attendue de personnes asthmatiques parmi les patients du Covid-19**(S. Liu, et al. 2020).**

Certains aspects de la réponse immunitaire de type 2, notamment les cytokines et l'accumulation d'éosinophiles, pourraient avoir des effets protecteurs potentiels contre le Covid-19. En outre, les traitements conventionnels de l'asthme, y compris les corticostéroïdes inhalés, l'immunothérapie allergénique (AIT) et les anticorps monoclonaux anti-IgE, pourraient également réduire les risques d'infection par le virus chez les asthmatiques en atténuant l'inflammation ou en renforçant la défense antivirale**(S. Liu, et al. 2020).**

II .7. Groupes sanguins ABO :

Le SARS- COV-2 a montré une association avec les groupes sanguins ABO. Positive chez le groupe A suivi du groupe AB est à moindre échelle du B pour finir avec le O chez qui l'incidence est la plus faible **(Zaidi et al. 2020) .**

II. 8.Age :

Les adultes de plus de 65 ans sont plus sensibles aux symptômes cliniques graves. Ceci pourrait s'expliquer par une physiologie amoindrie sinon altérée par la présence de comorbidités ,un plus fort stress oxydant , un durcissement des artère lié à l'âge et une fragilisation du système immunitaire. La diminution de l'expression de l'ACE2 qui se produit avec le

vieillissement à été associé à des taux de morbidité et de mortalité plus élevé associés à un dysfonctionnement du système renie angiotensine**(De Barros Viana et al. 2021) (Mueller,et al.2020).**

III. Diagnostic :

III. .1 Test moléculaire :

Le mode de diagnostic standard consiste à tester un écouvillon nasopharyngé pour détecter l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 à l'aide d'un test **PCR** en temps réel.

Les tests PCR commerciaux ont été validés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis avec des autorisations d'utilisation d'urgence (EUA) pour la détection qualitative de l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 à partir :

D'échantillons obtenus à partir d'écouvillons nasopharyngés ainsi que d'autres sites tels que les écouvillons oropharyngés, nasaux antérieurs/moyens, les aspirats nasopharyngés, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et la salive**(Baudou et al. 2020)**. Le prélèvement d'échantillons de LBA ne doit être effectué que chez les patients sous ventilation mécanique, car les échantillons des voies respiratoires inférieures semblent rester positifs pendant une période plus longue.

La sensibilité du test PCR dépend de multiples facteurs, dont l'adéquation de l'échantillon, la technique de prélèvement, le temps écoulé depuis l'exposition et la source de l'échantillon **(Review 2020)**.Cependant, la spécificité de la plupart des tests PCR SARS-CoV-2 commerciaux approuvés par la FDA est proche de 100 %, à condition qu'il n'y ait pas de contamination croisée pendant le traitement de l'échantillon.

- Les tests de détection de l'antigène du SRAS-CoV-2 sont moins sensibles, mais leur délai d'exécution est plus rapide que celui des tests PCR moléculaires**(Practice 2020)**. Un dépistage complet d'autres agents pathogènes viraux respiratoires devrait également être envisagé pour les patients appropriés.

III. 2. Test sérologique :

Un test d'anticorps permet d'évaluer la présence d'anticorps qui survient à la suite d'une infection. Les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont détectables chez la majorité des patients 14 jours ou plus après l'apparition des symptômes**(Hanson et al. 2020).**

Les tests d'anticorps jouent un rôle important dans la surveillance à grande échelle du Covid-19, et de nombreux kits de tests d'anticorps fabriqués commercialement sont disponibles pour évaluer la présence d'anticorps contre le SRAS-CoV-2.

Malgré les nombreux tests d'anticorps conçus à ce jour, les tests sérologiques ont des limites en termes de spécificité et de sensibilité, et les résultats des différents tests varient. Toutefois, un test d'anticorps présentant une spécificité supérieure à 99 % et une sensibilité de 96 % a été mis au point par les CDC, qui peut identifier une infection passée par le SRAS-CoV-2.

Le test d'anticorps peut être utile pour la surveillance à grande échelle du Covid-19 et pour évaluer l'immunité conférée par l'infection ou la vaccination. Des recherches sont actuellement en cours pour déterminer les aspects quantitatifs et qualitatifs des anticorps concernant la protection contre une future infection par le SRAS-CoV-2 et la durée de la protection.

III. .3Autres évaluations de laboratoire :

Une formule sanguine complète (CBC), un panel métabolique complet (CMP) comprenant des tests de la fonction rénale et hépatique, et un panel de coagulation doivent être réalisés chez tous les patients hospitalisés.

Des tests supplémentaires tels que la recherche de marqueurs inflammatoires comme Vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR), la protéine C-réactive (CRP), la ferritine, la lactate déshydrogénase, les D-dimères et la procalcitonine peuvent être envisagés chez les patients hospitalisés. Cependant, leur signification pronostique dans le cas du Covid-19 n'est pas claire**(Cascella et al. 2021).**

III. 4.Modalités d'imagerie :

Étant donné que cette maladie virale se manifeste généralement par une pneumonie, l'imagerie radiologique joue un rôle fondamental dans le processus de diagnostic, la prise en charge et le suivi. Les études d'imagerie peuvent comprendre une radiographie du thorax, une échographie pulmonaire ou une tomodensitométrie (TDM) du thorax. Il n'existe pas de directives concernant le moment et le choix des études d'imagerie pulmonaire chez les patients atteints de Covid-19, et le type d'imagerie doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique **(Cascella et al. 2021).**

II. 4.1. Radiographie du thorax :

L'examen radiographique standard (radiographie du thorax) a une faible sensibilité dans l'identification des changements pulmonaires précoces ; il peut être complètement normal dans les premiers stades de la maladie.

Aux stades plus avancés de l'infection, l'examen radiographique du thorax montre couramment des opacités alvéolaires multifocales bilatérales, qui ont tendance à confluer jusqu'à l'opacité complète du poumon. Un épanchement pleural peut également être mis en évidence **(Cascella et al. 2021).**

II. 4.2.Tomodensitométrie thoracique (CT) :

Plusieurs résultats non spécifiques et schémas radiologiques peuvent être trouvés sur la tomographie thoracique. La plupart de ces résultats peuvent également être observés dans d'autres infections pulmonaires, telles que la grippe A (H1N1), le CMV, le SRAS, le MERS..

Les résultats les plus fréquents de la tomodensitométrie dans le COVID-19 sont des zones multifocales bilatérales de " sol ou verre dépoli " **(Xie et al .2020).**

IV. Thérapies pharmacologiques dans la prise en charge des adultes atteints de COVID-19 :

Au début de la pandémie, la compréhension de la Covid-19 et de sa prise en charge thérapeutique était limitée, d'où l'urgence d'atténuer cette nouvelle maladie virale par des thérapies expérimentales et la réorientation des médicaments. Depuis, grâce aux efforts intenses des chercheurs cliniques du monde entier, des progrès significatifs ont été réalisés, ce qui a permis non seulement de mieux comprendre la maladie et sa gestion, mais aussi de développer de nouvelles thérapies et des vaccins à une vitesse sans précédent.

L'utilité clinique du traitement est spécifique et repose sur la gravité de la maladie ou sur certains facteurs de risque

L'évolution clinique de la maladie Covid-19 se déroule en 2 phases, une phase précoce où la réplication du SRAS-CoV-2 est maximale avant ou peu après l'apparition des symptômes. Les

médicaments antiviraux et les traitements à base d'anticorps sont susceptibles d'être plus efficaces pendant cette phase de réplication virale.

La dernière phase de la maladie est marquée par un état hyper inflammatoire induit par la libération de cytokines et l'activation du système de coagulation qui provoque un état pro thrombotique. Les médicaments anti-inflammatoires tels que les corticostéroïdes, les thérapies immuno- modulatrices ou une combinaison de ces thérapies peuvent aider à combattre cet état hyper inflammatoire mieux que les thérapies antivirales**(Gandhi, et al.2020)**.

Voici un résumé des dernières options thérapeutiques potentielles proposées, autorisées ou approuvées pour une utilisation clinique dans la gestion de la Covid-19

IV. 1. Anti viral :

- **Le remdesivir** a démontré une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 in vitro , La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation clinique du remdesivir chez les adultes et les enfants.
- **L'hydroxychloroquine** et la chloroquine ont été proposées comme traitements antiviraux du Covid-19 initialement pendant la pandémie. interfèrent avec l'entrée du SRAS-CoV-2. Ils ont été utilisés dans la prévention et le traitement de la malaria et des maladies auto-immunes. Ils peuvent inhiber la glycosylation des récepteurs cellulaires et interférer avec la liaison entre le virus et l'hôte. ainsi qu'augmenter le pH endosomal et inhiber la fusion membranaire. Certaines études ont montré qu'ils peuvent inhiber l'infection par le SRAS-CoV-2 in vitro, mais les données cliniques sont insuffisantes**(Wang et al. 2020)**
- **L'ivermectine** est un médicament antiparasitaire approuvé par la FDA et utilisé dans le monde entier dans le traitement du COVID-19 sur la base d'une étude in vitro qui a montré une inhibition de la réplication du SRAS-CoV-2 **(Eduardo et.al2021)**

IV. 2. Agents immun modulateurs :

- **-Corticostéroïdes**
- **-Interféron-β-1a (IFN- β-1a)** : Les interférons sont des cytokines essentielles au montage d'une réponse immunitaire à une infection virale, et le SRAS-CoV-2 en supprime la libération in vitro**(Yuen et al. 2020).**
- **Antagonistes de l'interleukine (IL)-1** : L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 qui est approuvé par la FDA pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.

- **Anticorps monoclonal anti-récepteur IL-6** : L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire qui est considérée comme le principal moteur de l'état hyper inflammatoire associé au covid-19. Cibler cette cytokine avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 pourrait ralentir le processus d'inflammation, d'après les rapports de cas qui ont montré des résultats favorables chez les patients atteints de laCovid-19 sévère **(tocilizumab 2020).**

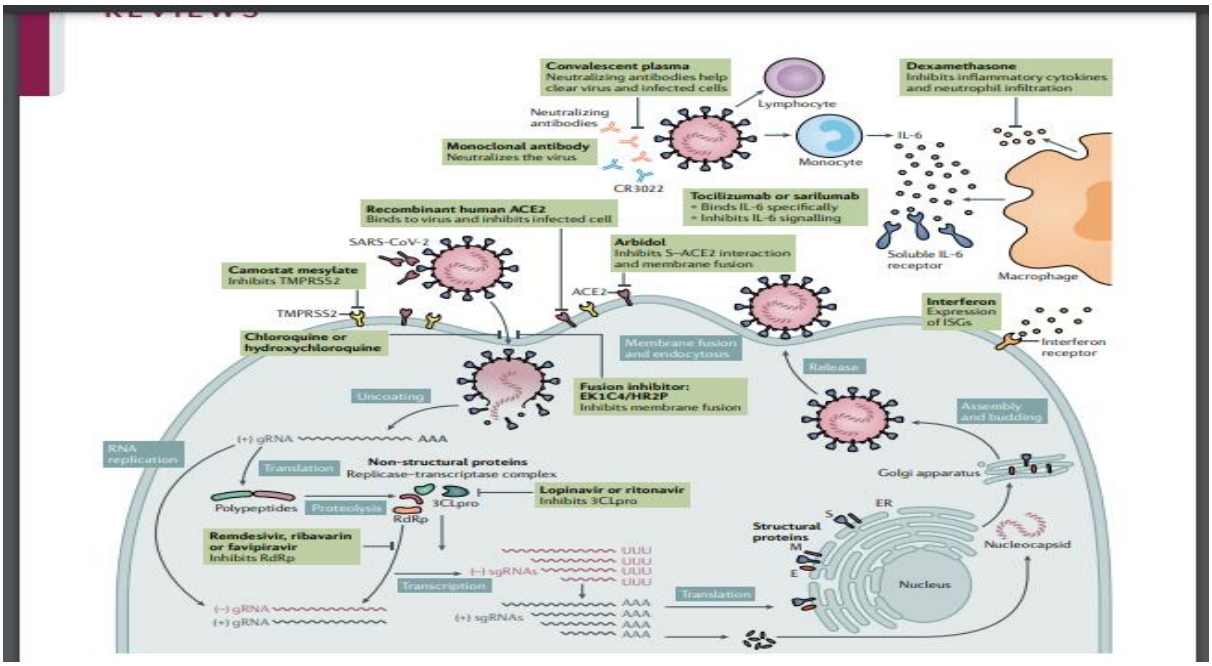


Figure20. thérapeutiques potentielles proposées**(Hu et al. 2021)**

IV. 3. Gestion de l'oxygénation et de la ventilation dans la Covid-19

- **Oxygénothérapie conventionnelle**

Les patients Covid-19 présentant une insuffisance respiratoire associée doivent être surveillés de près par oxymétrie de pouls continue. Une oxygénothérapie complémentaire par canule nasale ou masque Venturi doit être administrée pour maintenir la saturation en oxygène (SpO2) entre 92 et 96 % (< 88-90 % si BPCO).

Prise en charge de l'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë dans la Covid-19

L'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë est la complication la plus fréquente chez les patients adultes atteints de Covid-19, et l'oxygénothérapie conventionnelle ne permet pas de

répondre à la demande en oxygène de ces patients. Ces patients doivent être pris en charge par des modalités d'assistance respiratoire améliorées, telles que :

Les canules nasales à haut débit (HFNC),

La ventilation à pression positive non invasive (NIPPV),

L'intubation end trachéale et la ventilation mécanique invasive (IMV) l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO)**(Cascella et al. 2021)**.

V. 4.Vaccins:

Parmi les vaccins découverts, trois avaient une efficacité >90% (Pfizer-BioNTech (~95%), Moderna (~94%) et Sputnik V (~92%)), Cependant, Moderna, et Oxford-Astra Zeneca atténuent également les effets indésirables graves, alors que cela n'a pas été révélé chez Pfizer-BioNTech. Les cinq autres (Convidicea (AD5-nCOV) ; Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) ; Sinopharm (BBIBP-CorV) ; Covaxin (BBV152), et Sinovac (CoronaVac)) ont été discutés sur la base de leur immunogénicité et de la sécurité rapportée par les receveurs, puisque seules les phases 1 et 2 ont été menées sans que des preuves claires de leur efficacité aient été publiée**(Doroftei et al. 2021).**

IV. .4.1. Vaccins à ARNm :

Un certain nombre d'avancées technologiques dans les méthodes d'administration et les supports d'ARN au cours de la dernière décennie permettent une absorption efficace et sûre de l'ARNm dans le cytosol, où les ribosomes traduisent ensuite l'ARNm pour produire une protéine viable qui peut ensuite stimuler une réponse immunitaire.

- **BNT162b1 (Pfizer) :**

Le 11 décembre 2020, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour le vaccin Pfizer-BioNTech Covid-19 (BNT162b2) (Pfizer, Inc ; Philadelphie, Pennsylvanie), un vaccin ARNm modifié par des nucléosides, formulé à l'aide de nanoparticules lipidiques, codant pour la glycoprotéine de pointe de perfusion du SRAS-CoV-2 .

La vaccination avec le vaccin Pfizer-BioNTech Covid-19 consiste en 2 doses (30 µg, 0,3 ml chacune) administrées par voie intramusculaire, à 3 semaines d'intervalle. Utilisés chez les personnes âgées de ≥16 ans pour la prévention du Covid-19 **(Doroftei et al. 2021).**

- **mRNA-1273 (moderna) :**

Le 18 décembre 2020, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence pour le vaccin Moderna Covid-19 (mRNA-1273) un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques et modifié par des nucléosides, codant pour la glycoprotéine stabilisée du pic de préfusion du SRAS-CoV-2 .

La vaccination consiste en 2 doses (100 µg, 0,5 ml chacune) administrées par voie intramusculaire, à 1 mois (4 semaines) d'intervalle. Concernant l'utilisation du vaccin Moderna Covid-19 chez les personnes âgées de ≥18 ans pour la prévention du Covid-19.

Les mères qui reçoivent un vaccin à ARNm présentent une augmentation marquée des anticorps du lait contre le CoV-2 du SRAS qui protègent potentiellement les nourrissons allaités contre l'infection**(Doroftei et al. 2021).**

III. 4.2. vaccin a base d'un vecteur viral :

AZD1222 (ASTRAZENEKA) :

Vaccin Oxford-Astra Zeneca à vecteur adénovirus de chimpanzé ChAdOx1 -19 (AZD1222) chez des adultes âgés de 18 ans et plus.

La vaccination consiste en 2 doses, à 28 jours d'intervalle**(Doroftei et al. 2021).**

IV. le syndrome post covid :

La reconnaissance du syndrome post Covid-19 -aigu, un syndrome caractérisé par des symptômes persistants et/ou des complications retardées ou à long terme au-delà de 4 semaines après l'apparition des symptômes.

Sur la base de la littérature récente, on a pu la subdiviser en deux catégories :

1. la Covid-19 symptomatique subaigu ou continu, qui comprend les symptômes et les anomalies présents de 4 à 12 semaines après la Covid-19 aigu.

2. le syndrome chronique ou post-Covid-19, qui comprend les symptômes et les anomalies persistant ou présents au-delà de 12 semaines de l'apparition du Covid-19 aigu et non attribuables à d'autres diagnostics.

IV.1. Symptômes respiratoire :

La fibrose pulmonaire peut être une séquelle commune de la Covid-19, qui peut être responsable de_ dyspnée et toux persistantes dans les longs Covid **(Krishna R,et al. 2015).**

IV.2.Symptômes neuronal et cardiaque :

Trois mois après la sortie de l'hôpital, des anomalies structurelles et métaboliques cérébrales ont été signalées chez les survivants de la Covid-19, qui étaient corrélées à des symptômes neurologiques persistants tels que la perte de mémoire, l'anosmie et la fatigue(**Lu et al. 2020)**.

Le délire est une complication courante de la phase aiguë de la maladie, qui peut entraîner diverses séquelles neuropsychiatriques, comme la dépression, l'anxiété, le syndrome de stress post-traumatique, la perte de mémoire et la fatigue .En effet, il a été suggéré que la fatigue liée au Covid-19 résulte d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome **(Rubin 2020)(Dani et al. 2021).**

Cependant, ce n'est que bien plus tard que des preuves ont commencé à confirmer le neurotropisme et la capacité de réplication du SRAS-CoV-2 dans des cultures neuronales, des organoïdes cérébraux, des souris et des autopsies de cerveaux humains **(von Weyhern et al. 2020).**

Comme les neurones se régénèrent rarement, le dysfonctionnement du tronc cérébral qui en résulte peut être durable et entraîner des séquelles neurologiques et cardiorespiratoires qui pourraient être à l'origine de la Covid-19**(Yong 2021) .**

Le tronc cérébral exprime des niveaux plus élevés d'(ACE2),, que les autres régions du cerveau **(Lukiw, et al.2020).**

les symptômes cardiaques tels que les douleurs thoraciques, les palpitations cardiaques et la tachycardie persistent couramment chez les survivants du Covid-19 jusqu'à six mois, ce qui suggère des séquelles cardiaques importantes **(Carfì, et al. 2020).**

IV.3.Symptômes gasto- intestinaux :

Le SRAS-CoV-2 se réplique efficacement dans les cellules gastriques et intestinales, en raison de la forte expression d'ACE2.

Il est important de noter que des symptômes gastro-intestinaux ont également été signalés chez un tiers des personnes atteintes du long covid **(Liang et al. 2020)**. La persistance du SARS CoV-2 dans le tractus gastro-intestinal pourrait donc être à l'origine de ces manifestations gastro-intestinales.

Une perturbation du microbiome intestinal (c'est-à-dire une dysbiose intestinale), qui a persisté pendant au moins dix jours et jusqu'à 30 jours après la résolution de la maladie **(Yeoh et al. 2021).**

Il a également été examiné que le microbiome intestinal module les circuits de neurotransmetteurs dans l'intestin et le cerveau via l'axe microbiote-intestin-cerveau **(Yong et al. 2020)**. Donc , une dysbiose intestinale persistante peut également contribuer aux symptômes gastro-intestinaux et neurologiques d'un long covid.

IV.4.Symptômes endocriniennes

Les manifestations dans le cadre de la phase post-aiguë du Covid-19 peuvent être les conséquences de lésions virales directes, de dommages immunologiques et inflammatoires, ainsi que de complications iatrogènes. Un diabète préexistant peut d'abord apparaître pendant la phase aiguë du Covid-19 et peut généralement être traité à long terme avec des agents autres que l'insuline.

Certaines enquêtes ont montré l'expression de l'ACE2 et TMPRSS2 dans les cellules βeta pancréatiques. Le déficit primaire de la production d'insuline est probablement due aux facteurs de l'inflammation ou à la réponse au stress de l'infection, ainsi qu'a la résistance périphérique à l'insuline**(Gianmaria Salvio.et al. 2020)**.

Comment le SARS-CoV-2 pourrait-il provoquer un diabète ?
Une des hypothèses est que le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en (ACE2),. Le virus serait ensuite capable de détruire les cellules pancréatiques et de provoquer un diabète aigu.**(Cuschieri and Grech 2020)**
Une autre possibilité est que le SARS-CoV-2 induise la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire pouvant également entraîner une destruction cellulaire. Certains scientifiques comme Shane Grey sont eux d'avis que le virus pourrait, par le biais d'une inflammation majeure, altérer la capacité du pancréas à contrôler la glycémie et à libérer de l'insuline, tout en abaissant la détection de cette hormone par le foie et les muscles.**(Patricia THELLIEZ 2020)**
Une diminution de l'ACE2, après l'entrée du virus dans les cellules, serait responsable d'un dérèglement du contrôle de l'angiotensine 2 et ainsi d'une diminution de la sécrétion d'insuline. **(Patricia THELLIEZ 2020)**

IV.5.Facteur de risque lié au syndrome poste covid:

Le sexe féminin pourrait être plus à risque pour certaines manifestations de la covid longue **(Simani et al. 2021).**

La manifestation d'au moins 10 symptômes pendant la phase aiguë du covid -19 a également été considérée comme un facteur de risque de long covid **(Madewell et al. 2020).**

les patients ayant souffert d'une covid-19 sévère nécessitant une ventilation mécanique invasive, une admission en unité de soins intensif**(Taboada et al. 2021).**

V. La réinfection :

V. 1. L'identification de la réinfection :

Pour identifier une réinfection, il faut détecter le virus à deux moments différents et utiliser les données génomiques virales pour distinguer la réinfection du portage viral persistant**(Babiker et al. 2021).**

La durée de immunité adaptative déclenchée par le SRAS-CoV-2 est d'une importance cruciale pour évaluer la probabilité d'une seconde infection et l'efficacité à long terme des programmes

de vaccination ; les activités des anticorps neutralisants et les cellules T mémoires contre le SRAS-CoV-2 peuvent rester stables jusquà 6-7 mois **(Roberts et al. 2021)**.

V. 2. Les facteurs de risque de réactivation :

Type de traitements immunosuppresseurs

L'âge avancé, le sexe, des maladies sous-jacentes : (le diabète, les maladies

Cardiaques, obésité, le cancer…)

Des facteurs virologiques ; comme celui de la varicelle-zona, peuvent rester dormants dans les cellules de l'hôte pendant un certain temps, sans provoquer de maladie, puis se réactiver et provoquer la maladie. Des données récentes indiquent que le SRAS-CoV-2 pourrait présenter un comportement similaire et se réactiver chez des patients ayant déjà une infection confirmée par le Covid-19 et provoquer une maladie et une transmission de personne à personne (**Seyed Alinaghi et al. 2020)**.

Matériels et Méthodes

I. Matériel

I. 1. Présentation du site de l'étude :

Il s'agit d'un établissement populaire hospitalier non universitaire, dénommé « hôpital Mohamed Boudiaf », situé au centre ville du chef lieu de la wilaya de Médéa. Cet hôpital a été désigné pour prendre en charge les malades infectés par le Covide -19. Depuis l'éclatement de la pandémie l'hôpital a mobilisé plusieurs de ses services pour la cause covid permettant ainsi une meilleure prise en charge des malades.

Une fiche technique renfermant les données physicochimiques de chaque patient est systématiquement répertoriée et archivée au sein des Archives du service de préventions.

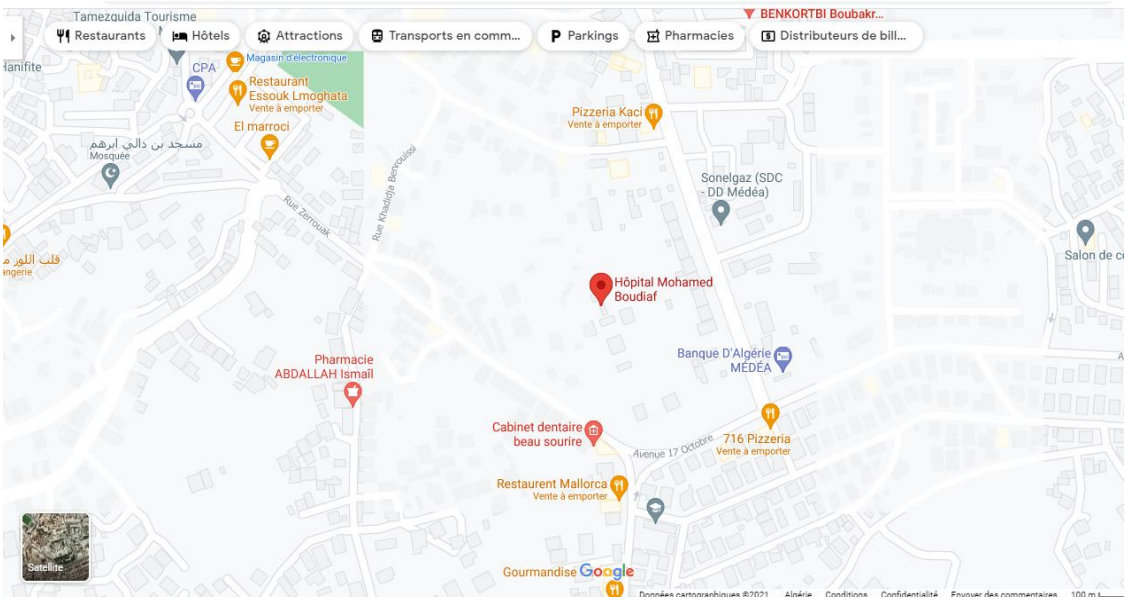


Figure21. Localisation de l'hôpital de Médéa selon **Google Map (2021)**

I. .2 . Objectifs de l'étude :

Il s'agit de cerner l'état des lieus depuis le déclanchement de la pandémie ,en Identifiant et en analysant le profil des personnes infectées par SARS-cov2 à Médéa tout en se basant sur l'aspect clinique, biologique et sérologique des personnes infectées .

Une bonne maitrise de l'étude rétrospective nous permettra d'avoir une meilleure approche perspective nous permettant ainsi de mieux contrer toute pandémie à venir.

Ce travail permet en outre de compléter les données actuelles encore limitées sur la Covid- 19.

I. 3. Cadre de l'étude :

I. .3.1.Le chef lieu de la wilaya de Médéa :

La wilaya est située Au Nord de l'Algérie, Le Chef lieu de la wilaya est située à 88 km à l'Ouest de la capitale, Alger. Elle s'étend sur une superficie de 8.775,65 Km².

Situé au cœur de l'Atlas Tellien, regroupe 64 communes et 19 daïras

La population totale de la wilaya est estimée à 861 204 habitants (2011), soit une densité de 99 habitants par Km².

On estime **ces derniers 14 mois à 826 nouveaux cas confirmés de Coronavirus (Covid-19), 73guérisons et 19 décès (le JHU CSSE (2/06/2021)).**

II. Méthodes :

II.1.stratégie d'étude :

Il s'agit d'une étude documentaire et descriptive de 709 cas testés positif au covid-19 sur un échantillon total de 8390 cas suspect parmi lesquels on compte 4087 femmes et 4304 hommes. Les cas avérés positif correspondent à 321 hommes contre 388 femme.la durée de l'étude s'est étendue de la période allant de mars 2020 à mars 2021 à l'hôpital "Mohamed Boudiaf". Les patients ont été diagnostiqués par test sérologique. Le profil de chaque patient a été répertorié dans une fiche d'observation. Un questionnaire détaillé est venu compléter les informations mentionnées sur la fiche d'observation de tous les malades de notre échantillon.

Cette étude a été réalisée au sein du service de prévention de l'hôpital « Mohamed Boudiaf de Médéa », durant la période allant du 27 mars 2021 Au31 mai 2021 et ce sous la supervision du médecin chef épidémiologiste « Dr. Mokhtari ».

II .2.Population d'étude :

La population ciblée comporte les habitants de la région de Médéa, à savoir, les patients hospitalisés ainsi que ceux confinés à domicile durant la période allant de mars 2020 'à mars 2021. Seuls les patients ayant été testés Covid 19 positifs sont concernés par cette étude.

II. 3.Methode d'échantillonnage :

II.3.1. Critères d'inclusion :

- Toute personne diagnostiquée positive au Covid -19, par un personnel hospitalier qualifié assermenté.
- Toute personne ayant été testée positive au Covid et confirmée par sérologie.

II.3.2.Critères d'exclusion :

- Patients suspects de Covid-19.
- Les patients ayant un Covid confirmé seulement par scanner.
- Tous les patients après mars 2021 sont systématiquement exclus.

II.4. Données collectées :

Les données que nous avons collectées sont classées en données sociodémographiques, cliniques, biologiques et radiologiques.

II.4.1. Données sociodémographiques : cette rubrique est consacrée aux renseignements sur le sexe, l'âge et l'hygiène de vie. L'âge a été reparti en 9 intervalles d'une dizaine d'années chacune. L'Hygiène de vie quant à elle a été appréciée par une tendance à l'obésité ainsi que la présence d'un tabagisme primaire.

La répartition des groupes de patients s'est opérée Selon leur lieu de résidence 9 régions au sein de la commune de Médéa en tenant compte de leur distribution centre, est, ouest, sud etc….

II.4.2.Données clinique : A partir de ces données ,nous avons pu collecter des informations relatives à notre échantillon d'étude à savoir, le tableau clinique , les antécédents médicaux, la date d'admission , de sortie et/ou de décès, date des premier symptômes ainsi que l'aspects thérapeutique.

II.3.3. Données sérologiques :

A-Test sérologique de l'infection Covide -19 : Les tests sérologiques visant à détecter la présence d'anticorps contre le SARS-CoV-2 ont pour but d'identifier une précédente infection par le SARS-CoV-2, et peuvent aider à confirmer la présence de l'infection actuelle.

Il permet une détection qualitative des IgG-IgM. Il procède à une sensibilité de 88.66%et une spécifié de 90.63%

Les résultats sont collectés au niveau du laboratoire de l'hôpital.

B- Le groupe sanguin ABO : Le groupe sanguin de chaque patient était répertorié a travers un questionnaire (annexe 02).

II.3.4.Données radiologiques : l'examen utilisé est le scanner, appelé aussi tomodensitométrie ou TDM. C'est l'examen de prédilection pour diagnostiquer une éventuelle atteinte pulmonaire.

II. 5. Outils de collecte des données

II. 5.1. Fiche d'information/ fiche d'observation (annexe01)

Les fiche d'information concernant notre échantillon d'étude élaborée au sein du service de prévention, comprenait les informations suivantes :

- L'identification du patient.
- Les informations cliniques .
- L'évolution clinique de la maladie.

II. 5.2 .Questionnaire 02(annexe 02) :

Afin de complétez notre fiche d'information, souvent jugée insuffisante, il était nécessaire de recontacter par téléphone tous les patients concernés par la présente étude . Ceci à été possible grâce à un questionnaire venant enrichir les informations déjà présentes sur les fiches d'information existantes.

Ce travaille a été réalisée durant 40 jours avec une moyenne de 30 patients par jours .

II. 6. Considérations éthiques :

Tous les cas sélectionnés ont été informés de l'étude que nous allions réaliser.

Les information personnelles concernant les noms et les prénoms ne sont pas utilisés et sont remplacées par des matricules.

Durant les premiers jours de stage à l'hôpital, nous avons fait une déclaration sur l'honneur stipulant de ne jamais utiliser ces informations à des fins personnelles et de les garder confidentielles.

II. 7. Difficultés rencontrées :

Voici quelques difficultés auxquelles nous avons du faire face lors de l'élaboration de ce travail :

- Une absence d'archivage des dossiers des patients dans le service. tous les cas sont mélangés sans aucun classement préalable (cas confirmé par sérologie, PCR, TDM et les cas probables).
- Une difficulté de déchiffrer les informations mentionnées dans les dossiers des patients.
- Des difficultés rencontrées lors des communications téléphoniques avec une partie des patients :
- Les patients ne répondaient pas systématiquement à notre appel qu'au bout De plusieurs essais
- Certain patients ne comprenaient pas l'issue de notre démarche.
- Certains dossiers ne renfermaient pas toutes les informations.

II. 8. logiciels utilisé:

Toute les données ont été collectées et analysées par le logiciel Microsoft Excel 2007.

Résultats et Discussion

Il s'agit d'une étude rétrospective documentaire qui a concerné 8390 candidats dont 709 cas positifs au Covid-19. Ces derniers comptaient selon les genres 321 hommes sur un total de 4304 et 388 femmes sur un total de 4087. Le sexe ratio était de 0.82 Dans le souci d'une présentation intelligible des résultats obtenue la stratégie de traitement de ces derniers devait suivre la chronologie décrite comme suit :

I. Répartition des cas de la Covid-19 dans la commune de Médéa

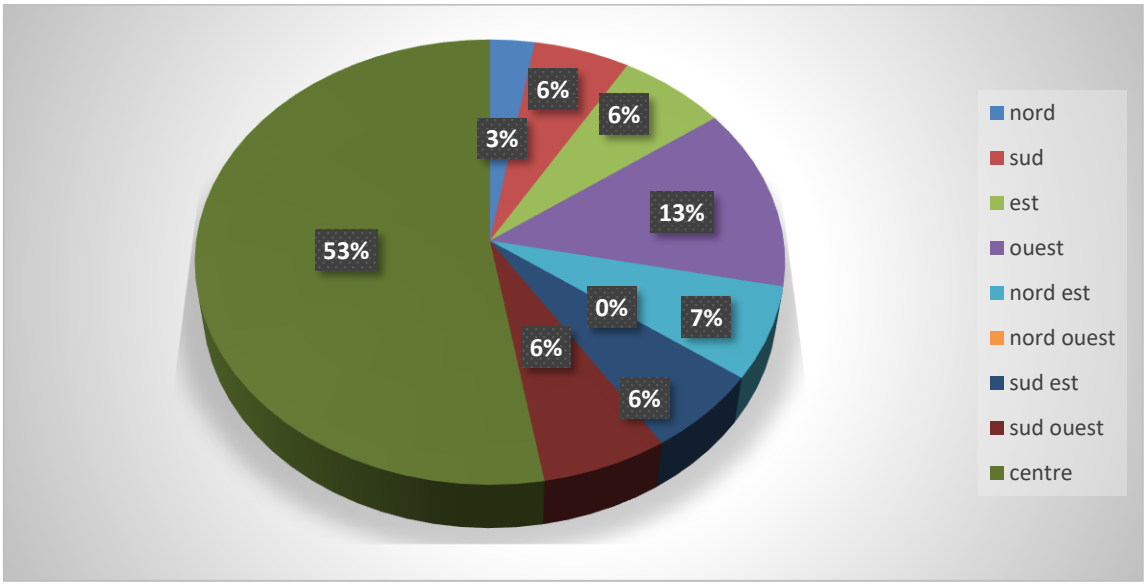


Figure 22.Répartition des cas dans la commune de Médéa

Parmi les 709 cas étudies ,520 résident dans la commune de Médéa.

Ces derniers (520) sont répartis comme suit : 274 cas au centre ,69 à l'ouest ,35 au nord , 33 au sud ouest, 31 au sud , 14 au nord et aucun cas au nord ouest.

Le centre représente la zone principale de la pandémie en raison de sa grande population qui assure une transmission rapide du virus.

II. Distribution de la covid-19 selon le genre et l'âge

II.1. Selon le genre

Au cours des 13 derniers mois, le service Covid de l'hôpital « Mohamed Boudiaf » de Médéa a reçu 8390 patients dont 709 avec une sérologie positive pour le Covid- 19.

La répartition s'est faite comme suit : 321du genre masculin contre 388 du genre féminin.

Genre	Nombre de cas testés	Nombre de cas positifs	Fréquence totale	Fréquence des cas positifs
Homme	4304	321	51%	46%
Femme	4087	388	49%	54%
Total	8390	709	100%	100%

Tableau1. Répartition selon le genre

Nous constatons une différence dans la séroprévalence entre les deux genres avec une prédominance féminine.

La réponse immunitaire chez la femme est toujours plus forte que celle de l'homme. C'est lié au fait que les gènes de l'immunité sont situés sur le chromosome sexuel X, que la femme possède en double, tandis que l'homme n'en possède qu'un seul (son autre chromosome sexuel étant un chromosome Y). Une étude française menée par Grzelak et al vient cofirmer notre hypothèse**(Grzelak et al. 2021)**.

Cette étude de 6 mois a mesuré les taux d'anticorps chez 308 personnes infectées par le SRAS-CoV-2. La cohorte comprenait 75 % de femmes.

Une autre Étude sur la séroprévalence de la Covid-19 effectuée par la société canadienne du sang en date du 19 août 2020 a aussi trouvé que Le pourcentage d'échantillons positifs pondéré était plus élevé chez les femmes **(Sras-cov- 2020).**

Alors que la pandémie de Covid-19 se propage, les différences entre la mortalité et l'infectiosité des hommes et des femmes restent un domaine d'investigation active. La littérature actuelle suggère que les hommes ont tendance à avoir un risque plus élevé d'infection grave et de mortalité liée au Covid-19. On pense que des niveaux élevés d'œstrogènes chez les patientes Covid-19 peuvent réduire la gravité et la mortalité dus au Covid-19 grâce à une élévation de la réponse innée et humorale.

Toutefois, les œstrogènes chez la femme sont invariablement associés à une diminution de l'expression des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui sont les récepteurs fonctionnels du SARS-CoV-2 lui permettant de pénétrer dans la cellule hôte**(Sharma, et al. 2020)(Ahrenfeldt et al. 2019)** . Cependant, la testostérone exerce des effets suppresseurs sur la fonction immunitaire, ce qui peut expliquer la plus grande susceptibilité aux maladies infectieuses observée chez les hommes **(Sharma, et al.2020)(Ahrenfeldt et al. 2019)** . De plus, la réduction des niveaux de testostérone chez les hommes vieillissants a été associée à un risque potentiel de développement d'un orage cytokinique, souvent responsable de l'engagement du pronostic vital chez l'homme. Ces cytokines comprennent la protéine C réactive (CRP) et diverses interleukines **(Ahrenfeldt et al. 2019)**. De plus, des études précliniques suggèrent que l'expression de l'ACE-2 peut augmenter la sensibilité au Covid-19 chez les femmes enceintes. Ces dernières seraient plus à risque de contracter la maladie en raison de leur système immunitaire affaibli.

La grossesse et le Covid-19 sont marqués par une diminution des lymphocytes, une augmentation des ACE2, de l'IL-8, de l'IL-10 et de l'IP-10(Interféron gamma-induced protein 10). La grossesse serait donc un facteur de risque qu'il faudrait prendre au sérieux. De plus, la présence des récepteurs ACE2 dans le placenta peut augmenter le risque de transmission mère-enfant du virus(**Phoswa and Khaliq 2020)**.

Néanmoins, la présente étude ne peut être représentative de ce cas de figure vue que nous n'avions répertorié au sein de notre échantillon que 17 Femmes enceintes avec un seul cas d'avortement signalé au premier trimestre.

A ce sujet, une étude plus approfondie est souhaitable au niveau des services d'obstétrique/ génécologie afin de cibler une certaine population d'individus.

D'autres études rapportent une variabilité des prédominance de genre tantôt masculine et tante féminine et même absente. Il s'agit le plus souvent d'effectif non représentatifs comme il a été rapporté par Kopel et al (**Kopel et al. 2020).**

II.2. Selon l'âge :

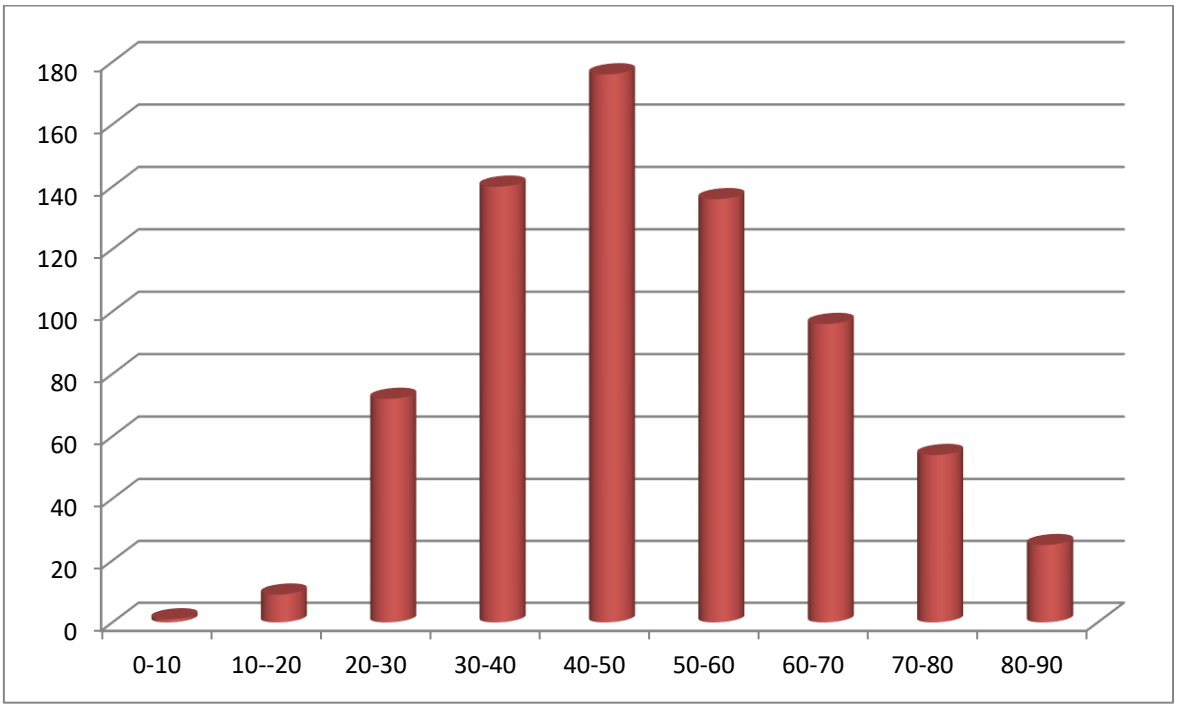


Figure23. Répartition des patients en fonction de l'âge.

La répartition de notre échantillon positif au Covid -19 en fonction de l'âge nous a révélé un pic d'infection au niveau de la tranche d'âge de 40-50ans suivi à part égale par celles des 30-40 ans et 50-60. Le nombre de patients infectés diminue significativement de 20à 30ans et de 70à 90ans.

Les tranches d'âges inferieurs à 20ans soit de 0à 10ans et de 10à 20 montrent une résistance constitutive à l'infection. Toutefois, entre 60et 70 ans le risque reste de taille.
Le fait que les tranches d'âge les plus susceptibles à l'infection se situent entre 30et 70ans avec un pic entre 40et 50ans révèlent une immunosénescence ou fragilisation du système immunitaire se manifestant par un ralentissement de ce dernier. Dans ce cas de figure selon certains auteurs **(Franceschi et al. 2000)**, l'alerte virale est a priori lente engendrant une plus grande réplication virale augmentant ainsi le pool infectieux. Aussi avec l'âge les macrophages ; star de l'immunité

innée ainsi que les lymphocytes T sont défectueux. Le titre virale élevé associé à une mauvaise réponse immunitaire engendre inéluctablement une production démesurée de cytokine responsable de l'orage cytokinique à l'origine d'un état thrombogénique, d'ards , et d'infections généralisées . Toutefois les sénescences à elle seule ne pourrait pas expliquer une attente préférentielle de la tranche d'âge ente 40 et 50ans, il s'agit de la jeunesse de la vieillesse ou l'individu est supposé rester encore jeune et fort.

Cependant une différence entre l'âge chronologique et l'âge biologique serait à l'origine de ses manifestations **(Mueller, et.al 2020)**

Compte tenu que les comorbidités observées au niveau de cette tranche d'âge sont les plus élevées elles pourraient être liées à un syndrome métabolique responsable d'une inflammation de bas grade primum monvens d'une immunosénescence**(Franceschi et al. 2000)** . Une enquête en France , a été réalisée le 20 mars 2020, selon la tranche d'âge, on a observé que 33,1 % des personnes touchées par le coronavirus en France avaient entre 45 et 64 ans **(Statista Research Department, 20 mars 2020) .**
Ceci est en accord avec nos résultats confirmant que la sévérité de la maladie serait proportionnelle à l'âge.

Ces changements liés à l'âge augmenteraient la sensibilité au Covid -19.Le système immunitaire vieillissant subirait une immunsénescence , une altération fonctionnelle et qualitative des lymphocytes T avec une activation chronique du système immunitaire inné. Ce qui paralysera ultérieurement la capacité du corps à éliminer le virus SARS-CoV-2, à initier ou à maintenir l'orage cytokinique, responsable d'un dysfonctionnent des organes entrainant des lésions organiques aigues , une CIVD . Une baisse du NAD+ associée à l'âge entraine une baisse des NLRP3et de L'inflammasome chez les personnes âgées expliquant ainsi souvent le développement d'une inflammation pathologique**(Fulop et al. 2017) .**

Dans notre échantillon comptant seulement 3 enfants positifs, l'aspect épidémiologique est inconsistant afin d'émettre des hypothèses cohérente sur la susceptibilité infantile au virus. Néanmoins, il est nécessaire de mentionner que d'après certains experts, les enfants pourraient ne pas être aussi gravement touchés par Covid-19, car il existe d'autres coronavirus qui se propagent dans la communauté et provoquent des maladies telles que le rhume. Ce qui

maintiendrait leur système immunitaire toujours en Veil le préparant ainsi à toute infection imminente. Ceci explique aussi la vulnérabilité des moins de 5ans. Il est également possible que le système immunitaire des enfants interagisse avec le virus différemment de celui des adultes.

Bien que tous les enfants soient capables de contracter le virus qui cause le Covid-19, ils ne tombent pas malades aussi souvent que les adultes. La plupart des enfants présentent des symptômes légers ou aucun symptôme.

Selon l'American Academy of Pediatrics et la Children's Hospital Association, aux États-Unis, les enfants représentent environ 13% de tous les cas de Covid-19. La recherche suggère que les enfants de moins de 10 à 14 ans sont moins susceptibles d'être infectés par le virus qui cause le Covid-19 que les personnes de 20 ans et plus.

De plus, les enfants atteints d'affections sous-jacentes, telles que l'obésité, le diabète et l'asthme, pourraient être plus à risque de développer une forme de la Covid-19. Aussi, Les enfants souffrant de maladie cardiaque congénitale, de maladies génétiques métaboliques ou nerveuses sont plus à risque de maladie grave avec Covid-19 **(https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-in-babies-and-children/art-20484405(mayo clinique 2021).**

Cependant, Les enfants présentent peu de risque d'être infectés par le covid-19(3 cas signalés). Toutefois, les risques d'infection augmentent rapidement avec l'âge à cause d'une augmentation d'expression du gène ACE2). Le niveau d'activité de l'ACE2 était très faible chez les personnes jeunes et en bonne santé, et il a été rapporté qu'il était augmenté chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Ainsi, il pourrait y avoir une myocardite sévère, qui peut entraîner une insuffisance cardiaque aiguë et des complexités cardiaques chez les sujets âgés**(Bunyavanich, Do, and Vicencio 2020) .**

II.3. Selon l'âge et le genre

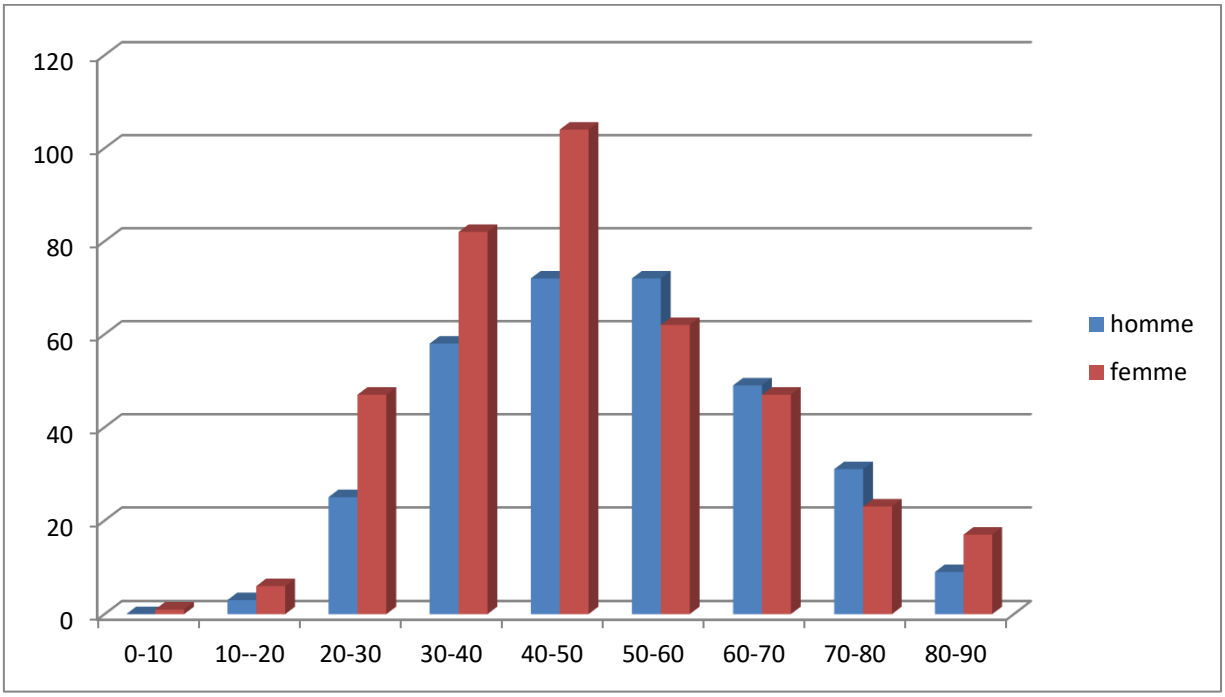


Figure24. Répartition du Covid-19 selon l'âge et le genre

Dans la présente étude, la population étudiée est âgée de 9 a89 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans .Nous avons subdivisé notre population en 9 tranches, afin de mettre en exergue celle qui serait la plus sujette au Covid-19 (Figure 24).

Classe d'âge de 0-10 ans : un seul cas signalé de sexe féminin.

Classe d'âge de 10-20 ans : le nombre de cas augmente légèrement, avec une prédominance féminine.

Classe d'âge de 20-30ans : peut-être la plus intéressante. En effet, une augmentation des cas reste constamment en faveur d'un plus grand nombre de femmes infectées que d'hommes pendant toute la période de référence, probablement pour des raisons biologiques qui n'ont pas été affectées par un mode de vie différent pendant le lockdown et qui sont donc indépendantes de celui-ci.

Classes d'âge de 30 à 50 ans : 316cas ont été signalé avec une prédominance féminine (186/316)

par contre dans les tranches d'âge de 50à 80 ans les hommes sont plus infectés.

Dans la classe d'âge des 10-19 ans, les hormones sexuelles influencent le tableau clinique. Bien que les estrogènes donnent une meilleure performance immunitaire que les androgènes, il est possible que d'autres mécanismes inconnus se produisent, peut-être liés à la maturation sexuelle. Ces mécanismes peuvent être cruciaux puisque dans la classe d'âge des 20-29 ans, lorsque l'identité sexuelle est pleinement définie, les femmes sont nettement plus infectées que les hommes. C'est un résultat pertinent également parce qu'il est rapporté dans des pays étrangers européens et extra-européens**(Global Health 50/50. (Accessed May 26, 2020)** .

La population âgée de 50 à 60 ans, et principalement de 70 à 80 ans, montre une présence plus importante d'hommes infectés.

À un âge plus avancé, la présence de gènes liés au chromosome X surexprimés pourrait révéler sa plus grande importance. Les femmes sont plus protégées contre l'infection par leur système immunitaire plus performant en plus d'un taux constitutif plus élevé d'ACE2 comparativement aux hommes **(Ahrenfeldt et al. 2020)(Penna et al. 2020).**

En plus, les femmes d'âge moyen et plus prennent généralement de la vitamine D pour faciliter la transition ménopausique et prévenir l'ostéoporose due au manque d'œstrogènes, alors que chez les hommes plus âgés, la carence en vitamine D n'est pas évaluée de manière adéquate. Sachant que des niveaux adéquats de vitamine D contribueraient à réduire les inflammations et les infections aiguës des voies respiratoires **(Daneshkhah et al. 2020),**de nombreux auteurs supposent que, parmi d'autres facteurs, la différence de susceptibilité aux infections virales pourrait être la conséquence des taux de vitamine D plus faibles chez les hommes sexagénaires, par rapport aux femmes appariées selon l'âge **(La Vignera et al. 2020)**.

III. Covid -19et et groupes sanguins ABO :

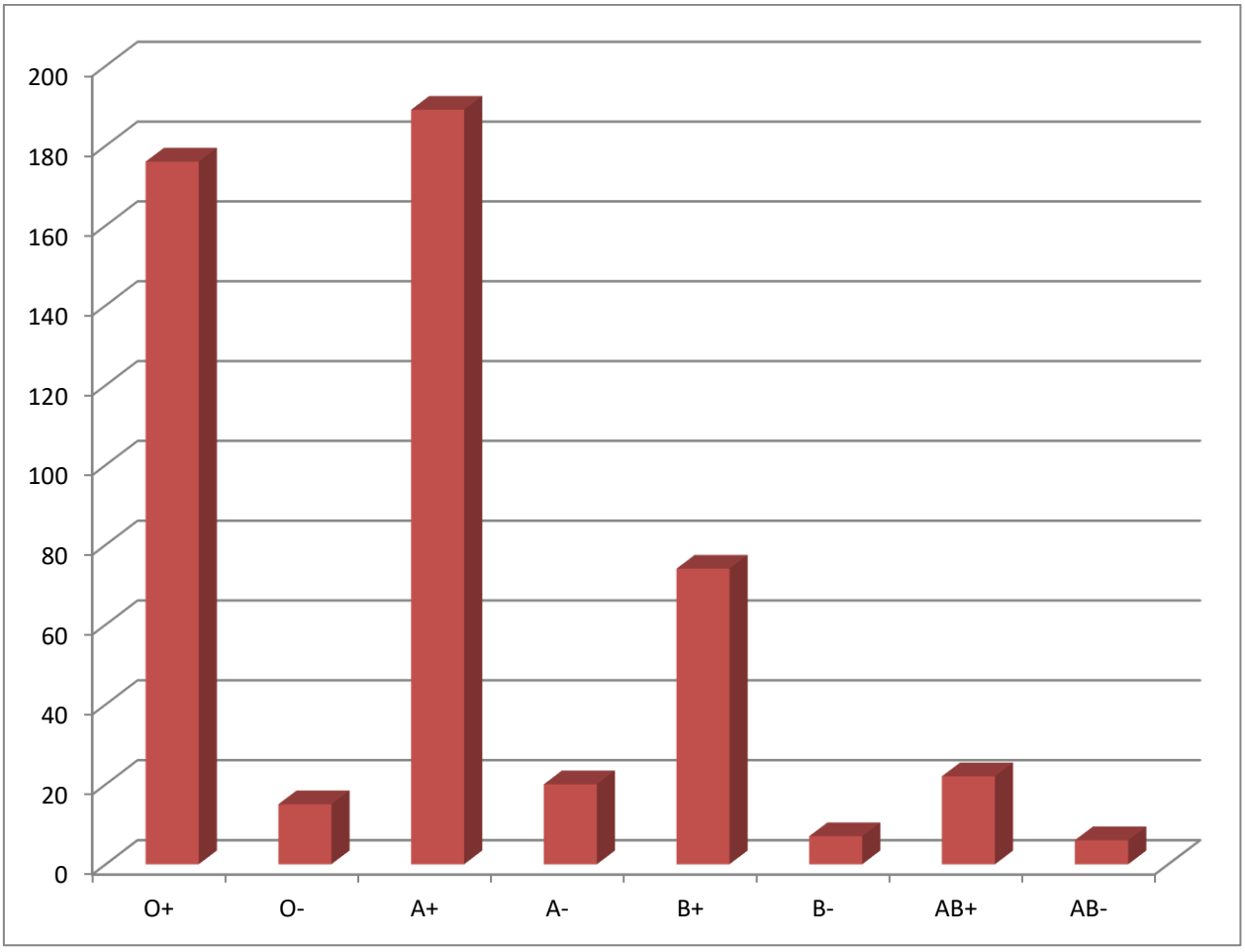


Figure 25. Réparation du Covid-19 selon le groupage sanguin

Selon la figure, les résultats d'analyse de fiche d'observation ont confirmé que le groupe sanguin A est associé à un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2, tandis que les groupes sanguins B et AB sont associés à un risque réduit par rapport le groupe sanguin O rh+, et les résultats associé à des groupes sanguins rhésus positifs sont plus affecté queles résultats associé a des groupe sanguin rhésus négative.

La capacité des RBD SRAS-CoV-2(domaine de liaison au récepteur) qui sont responsables du contact initial avec la cellule hôte à reconnaître préférentiellement le type d'antigène du groupe sanguin A exprimé uniquement sur les cellules épithéliales respiratoires peut donner un aperçu de la préférence apparente du SRAS-CoV-2 pour les individus du groupe sanguin A **(Wu et al. 2021)**.

A l'échelle du génome ont été associés des variant du gène ABO à l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).
Les personnes du groupe sanguin A avaient l'activité ACE la plus faible comparativement à celle du groupe B qui était la plus élevée. L'activité moyenne de l'ACE était beaucoup plus élevée chez les personnes ayant uniquement l'antigène B que chez les sujets du groupe sanguin O**(Chung et al. 2010).**

Des recherches menées en Turquie, en Suède, en France ainsi qu'à Chypre ont montré que les personnes du groupe sanguin A ont un risque accru de contracter la Covid-19, tandis que les personnes du groupe AB sont à moindre risque**(Kabrah et al. 2020).**

Dans cette étude, nous avons démontré que les patients du groupe sanguin A présentaient un risque plus élevé d'hospitalisation après une infection par le SRAS-CoV-2, tandis que les patients du groupe sanguin O présentaient un risque plus faible, ce qui suggère que le groupe sanguin ABO pourrait être utilisé comme biomarqueur pour prédire le risque d'infection par le SRAS-CoV-2 dans notre pays.

Tenant compte que la susceptibilité du groupe A dans notre échantillon est largement partagée par la littérature**(Kabrah et al. 2020)**, des études antérieures ont montré que la distribution des groupes sanguins ABO présentait également des différences significatives dans d'autres infections virales. Toujours dans la même logique de nos résultats ,des auteurs **(N. Chen et al. 2020(Batool, Durrani, and Tariq 2017)** ont signalé que les personnes du groupe sanguin O étaient moins susceptibles d'être infectées par le coronavirus du SRAS. Ces derniers ont constaté que le groupe sanguin O pouvait avoir une certaine influence sur la protection contre les infections transmises par le sang, et que les personnes du groupe sanguin A étaient plus susceptibles de contracter l'hépatite B et le VIH.

A cet effet, les porteurs du groupe sanguin O devraient avoir des niveaux d'ACE plus faibles et une probabilité plus élevée de bénéficier de la protection des avantages de l'ACE2. Dans le même ordre d'idées, ils ont des taux d'IL-6 plus élevés que les individus porteurs des autres groupes sanguins, ce qui suggère les avantages du groupe sanguin O par rapport aux autres types dans le maintien du rôle dominant de l'ACE dans le SRAS **(Dai 2020)(Latz et al. 2020)(Zietz,et al.2020b)(Miotto et al. 2021).**

IV. Répartition de la Covid-19 selon les symptômes :

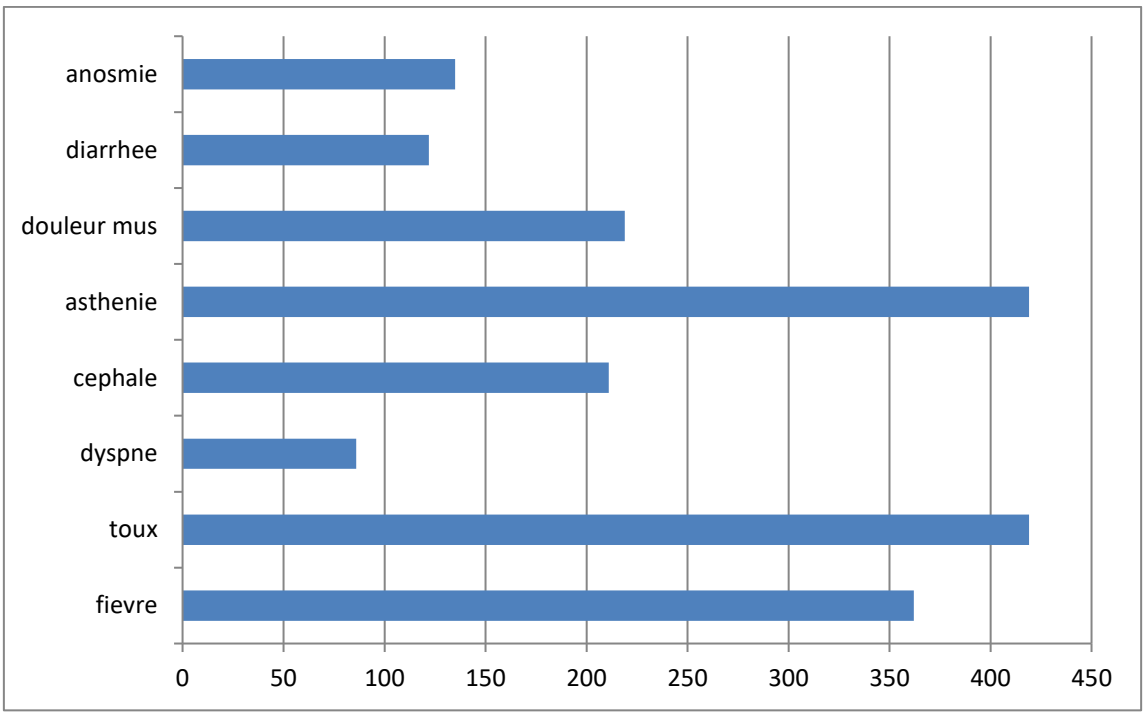


Figure26. Répartition de la Covid-19 selon les symptômes

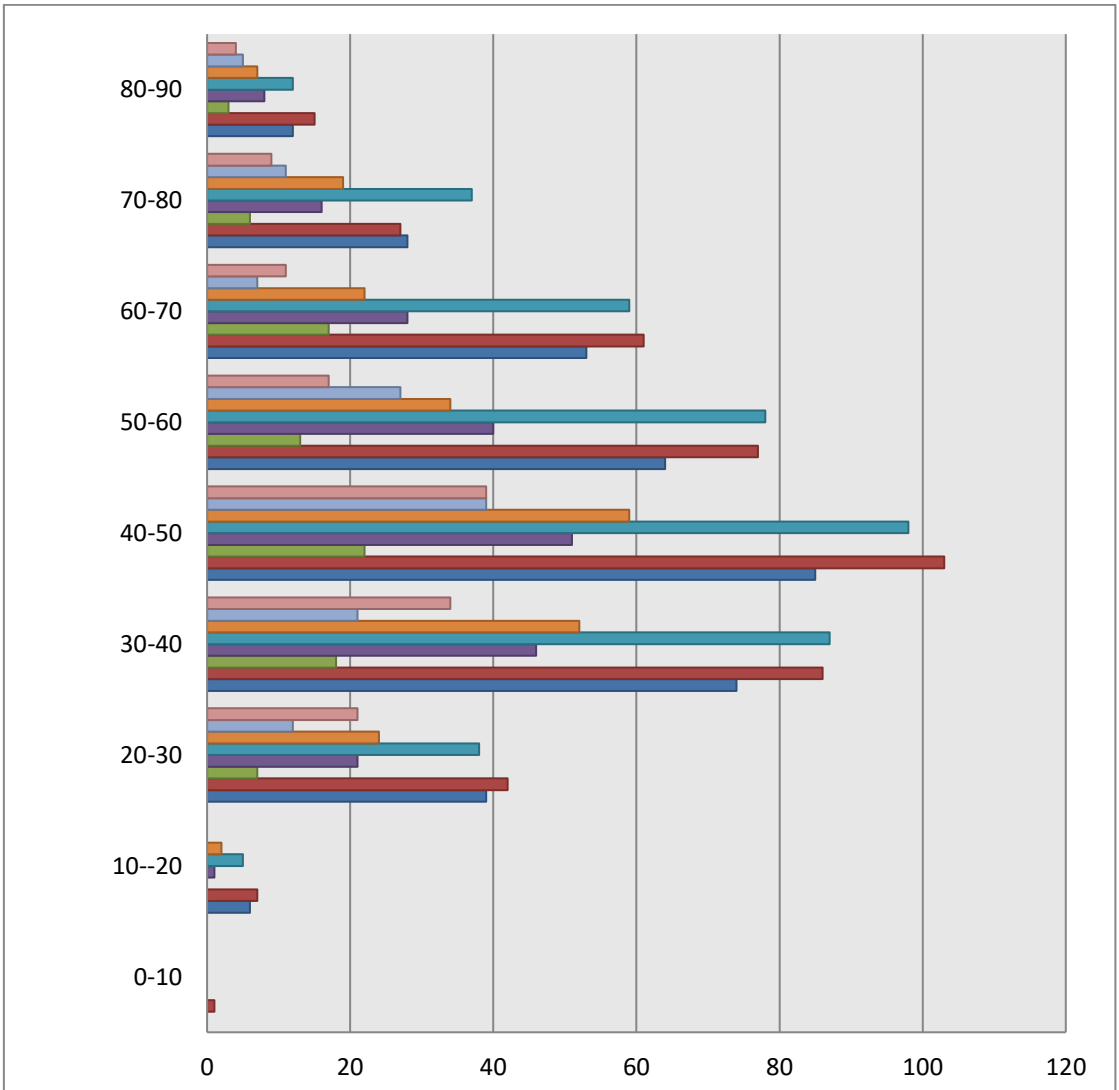
Les symptômes généraux des patients au cours de l'infection sont décrits dans la figure. La toux, la fièvre, les maux de tête et l'asthénie ont été les plus fréquents, Les symptômes digestifs étaient présents chez 122 patients.

La majorité de la population étudiée présentait une durée de symptômes de 5 à 8 jours tandis que 135 patients présentaient un dysfonctionnement olfactif lié à l'infection (anosmie). Cependant, Si l'on considère les patients dont l'infection s'est cliniquement résolue l'anosmie aurait persisté quelques temps (15jours a 2 mois) après la résolution des autres symptômes.

Considérant la symptomatologie de la présente étude comptant des symptômes bénins à une maladie grave, nos résultats sont conformes à ceux observés dans le la littérature **(https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/guidance-documents/signs-symptoms-severity.htmlgouvernemet du canada2020.)** révélant une majorité de toux d'asthénie et de fièvre. Des symptômes non spécifiques à la Covid-19 mais souvent indicateurs de la maladie**(Tang, et al. Kang 2020**) .

IV.1.Répartition des symptômes selon l'âge et le genre

IV.1.1. Symptômes selon l'âge



	0-10	10--20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
anosmie	0	0	21	34	39	17	11	9	4
diarrhee	0	0	12	21	39	27	7	11	5
douleur mus	0	2	24	52	59	34	22	19	7
asthenie	0	5	38	87	98	78	59	37	12
cephale	0	1	21	46	51	40	28	16	8
dyspne	0	0	7	18	22	13	17	6	3
toux	1	7	42	86	103	77	61	27	15
fievre	0	6	39	74	85	64	53	28	12

Figure27. Répartition des symptômes selon l'âge

D'après les données de la figure 27 la majorité des enfants infectés par le Covid-19 présentent des symptômes légers ou inexistants. Ces différents résultats peuvent être dus à une réponse immunitaire innée plus active, à des voies respiratoires plus saines et à moins de troubles sous-jacents chez les enfants, qui sont également moins susceptibles d'être exposés à des personnes ou à un environnement infecté.

Sur 62 patients adultes atteints de la Covid-19 dans la tranche d'âge entre (20-30), les résultats étaient les suivants : fièvre (39/62), taux élevé de toux (42/62), dyspnée (7/62), asthénie (38/62), anosmie (21/62).

Les symptômes sont plus signalés dans l'intervalle de 40-80 ans mais la prédominance des symptômes est largement observée dans la tranche d'âge de 40-50 ans.

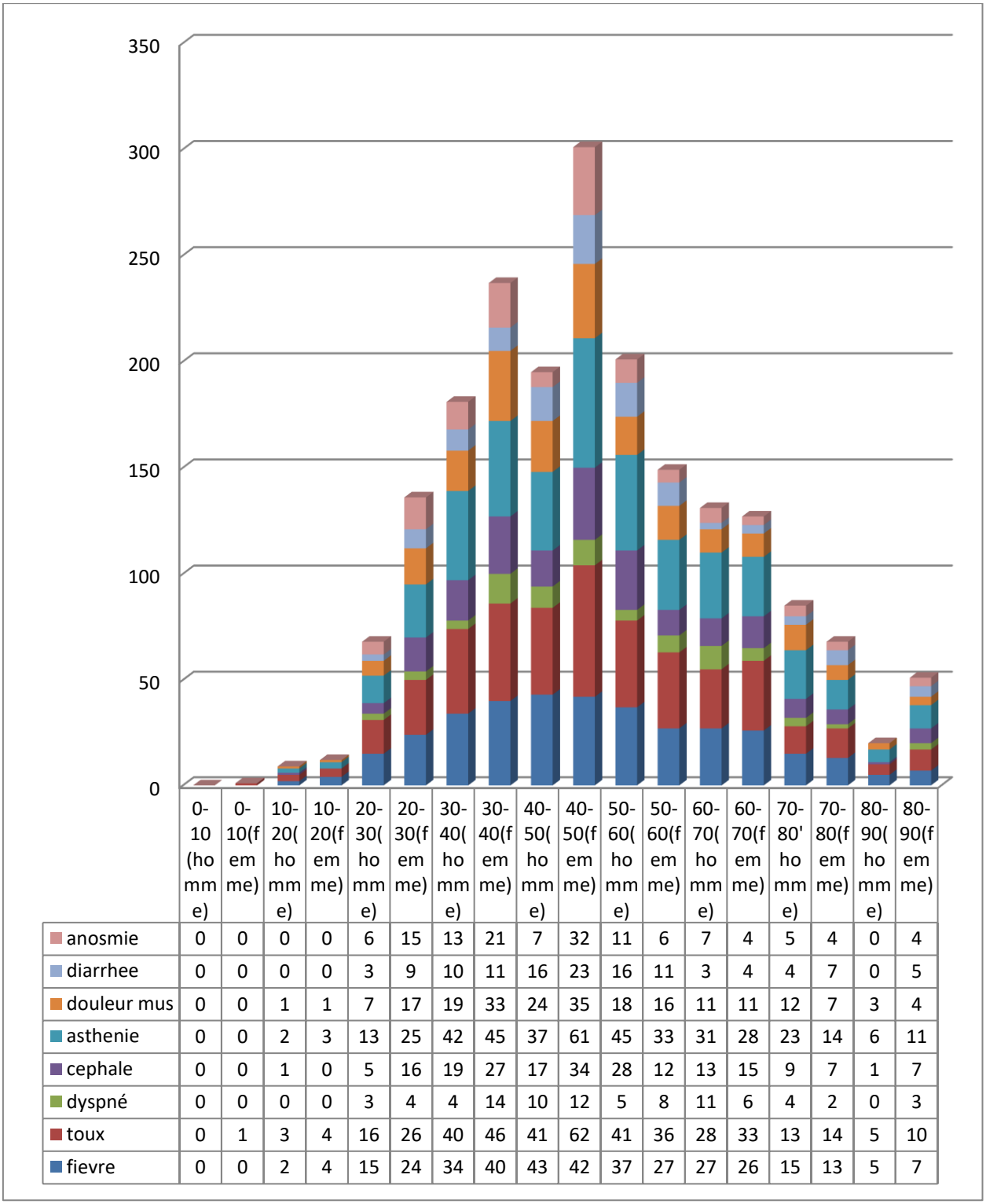
Nos résultats sont conformes à ceux rapportés par Nicholas et al, stipulant que les jeunes de moins de 20ans seraient au moins deux fois moins susceptibles à l'infection que les plus de 70ans. Aussi, ces mêmes auteurs rapportèrent que la tranche d'âge de 10 à 19 était souvent asymptomatique **(Huang et al. 2020).**

Le risque de contracter la maladie serait plus marqué à partir de la cinquantaine et augmenterait avec l'âge (60, 70 et 80) Ce qui expliquerait pourquoi les personnes de 85 ans et plus sont les plus susceptibles de contracter la maladie.

D'autres facteurs comme les comorbidités assez présentes à partir de la cinquantaine viennent à leur tour enrichir le tableau clinique **(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html (Older Adults 2021).**

Dans la même logique que nos résultats et selon certains auteurs, l'âge moyen entre 40 et 50ans représente un âge critique car coïncidant souvent aussi bien dans les pays développés qu'en voie de développement avec une omniprésence d'un syndrome métabolique dont la genèse s'est opérée au moins une décennie avant **(Yanai and Yoshida 2019)** .cette susceptibilité au virus pourrait s'expliquer par l'augmentation de ses récepteurs(ACE) lors d'un syndrome métabolique préexistant **(Vasques-Monteiro and Souza-Mello 2021)** .

IV.1.2. Symptômes selon l'âge et le sexe



	0-10 (homme)	0-10(femme)	10-20(homme)	10-20(femme)	20-30(homme)	20-30(femme)	30-40(homme)	30-40(femme)	40-50(homme)	40-50(femme)	50-60(homme)	50-60(femme)	60-70(homme)	60-70(femme)	70-80'homme)	70-80(femme)	80-90(homme)	80-90(femme)
anosmie	0	0	0	0	6	15	13	21	7	32	11	6	7	4	5	4	0	4
diarrhee	0	0	0	0	3	9	10	11	16	23	16	11	3	4	4	7	0	5
douleur mus	0	0	1	1	7	17	19	33	24	35	18	16	11	11	12	7	3	4
asthenie	0	0	2	3	13	25	42	45	37	61	45	33	31	28	23	14	6	11
cephale	0	0	1	0	5	16	19	27	17	34	28	12	13	15	9	7	1	7
dyspné	0	0	0	0	3	4	4	14	10	12	5	8	11	6	4	2	0	3
toux	0	1	3	4	16	26	40	46	41	62	41	36	28	33	13	14	5	10
fievre	0	0	2	4	15	24	34	40	43	42	37	27	27	26	15	13	5	7

Figure 28.Répartition des symptômes selon l'âge et le sexe **.**

Selon la figure 28 il apparait que la symptomatologie entre les hommes et les femmes varie avec l'âge. Concernant l'anosmie la femme avant 60 ans y est plus susceptible que l'homme ce qui rejoint une étude similaire faite par Jonathan Kopel1et al.

rapportant une prédisposition de la femme à développer des dysfonctionnements olfactifs et gustatifs **(Kopel et al. 2020)**.

La diarrhée très présente dans notre échantillon féminin avant cinquante ans est cependant en accord avec la littérature **(Han et al. 2020)**.

Ainsi que pour les céphalées, plus prononcées chez la femme avant 50 ans. Toutefois, d'après la littérature l'anosmie , la myalgie ainsi que la fièvre étaient indissociable des céphalées chez les femmes hospitalisés qui généralement étaient en âge mur **(Trigo et al. 2020)**. Ce qui pourrait expliquer nos résultats, compte tenu qu' au sein de notre échantillon les femmes entre 20 et 50ans montraient plus d' anosmies et de myalgies par apport aux hommes la fièvre étant dissociée du genre .

D'après Özge Uygun et al Les maux de tête de longue durée, la résistance aux analgésiques et le sexe masculin étaient plus fréquents chez les personnes atteintes de la Covid-19 en conjonction avec une anosmie/agueusie et des troubles gastro-intestinaux **(Uygun et al. 2020)**. Néanmoins, la durée des céphalées n'a pas été documentée au sein de notre échantillon.

Concernant les autres symptômes cités ci-dessus (figure 28), ils ne présentent aucunes différences de genre. Ce qui reste en accord avec la litterature **(Public Health Ontario 2021(http:SYNOPSIS 04/23/2020 COVID-19 – What We Know So Far About…Symptoms).**

V. Covid et Comorbidités

V.1.Comorbidités et sévérité de la Covid-19

Selon La figure ci-dessous (figure29) les principales comorbidités recensées dans notre échantillon correspondaient à la HTA en priorité (38%), suivie du diabète à 25%. La prévalence des maladies Cardiovasculaires était d'environ 13%. Les Cancers, les maladies pulmonaires et rénales sont aussi des pathologies chroniques moins fréquentes.

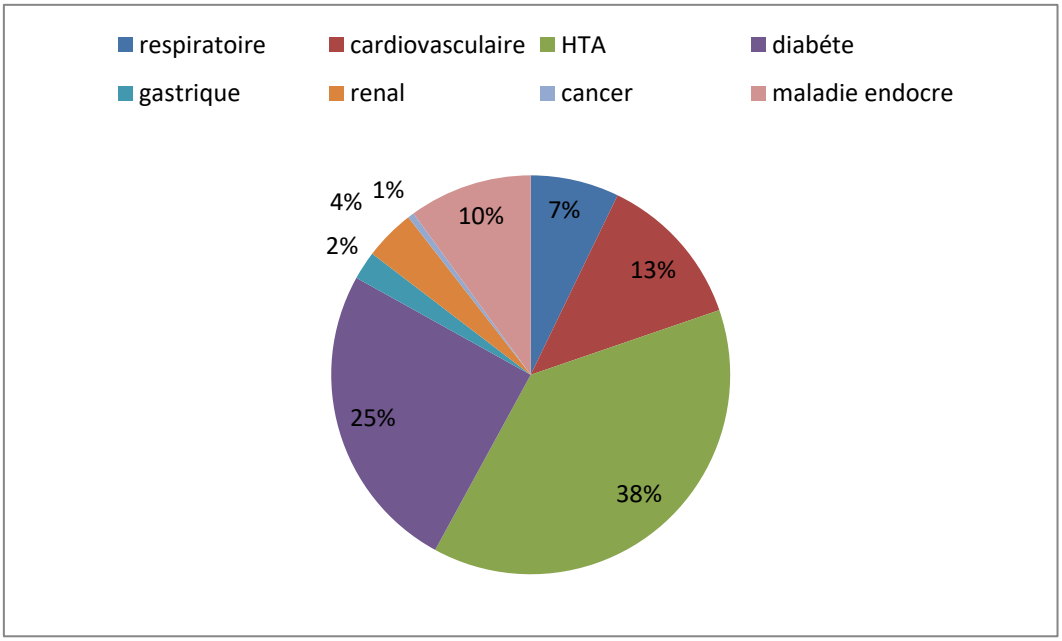


Figure29. Répartition de la Covid-19 selon les comorbidités

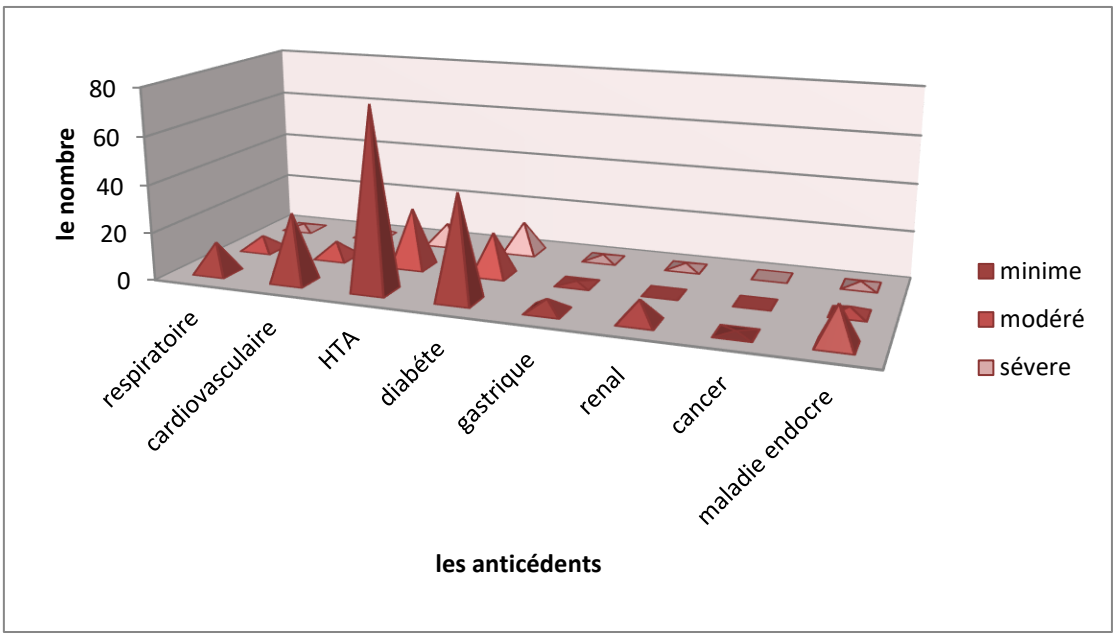


Figure30. Répartition de la sévérité selon les comorbidités.

Nous avons constaté que les comorbidités les plus fréquentes chez les patients présentant différents types de Covid-19 étaient l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires(MCV) et endocriniennes.

Par rapport aux patients ordinaires, les patients critiques présentaient des proportions plus élevées d'hypertension, de MCV, de maladies respiratoires, de troubles gastriques et rénaux ainsi que le diabète. Toutefois, les patients Covid-19 sévères avaient des proportions plus élevées de diabète, d'hypertension, de MCV et de maladies endocriniennes.

Aussi, nous avons pu constater que certains patients présentent de multiples comorbidités à des proportions plus élevées chez les cas sévères (Figure 30). Ce qui est en accord avec la littérature associant la sévérité de la maladie aux comorbidités sous jacentes, d'autant plus que le nombre de patients présentant une Covid-19 sévère et critique ayant une ou plusieurs comorbidités était élevé, et que les patients présentant au moins deux comorbidités étaient plus à risque **(Sanyaolu et al. 2020)(Fang et al. 2020)(Vasques-Monteiro and Souza-Mello 2021).**

V.2. Comorbidités selon l'âge et le sexe

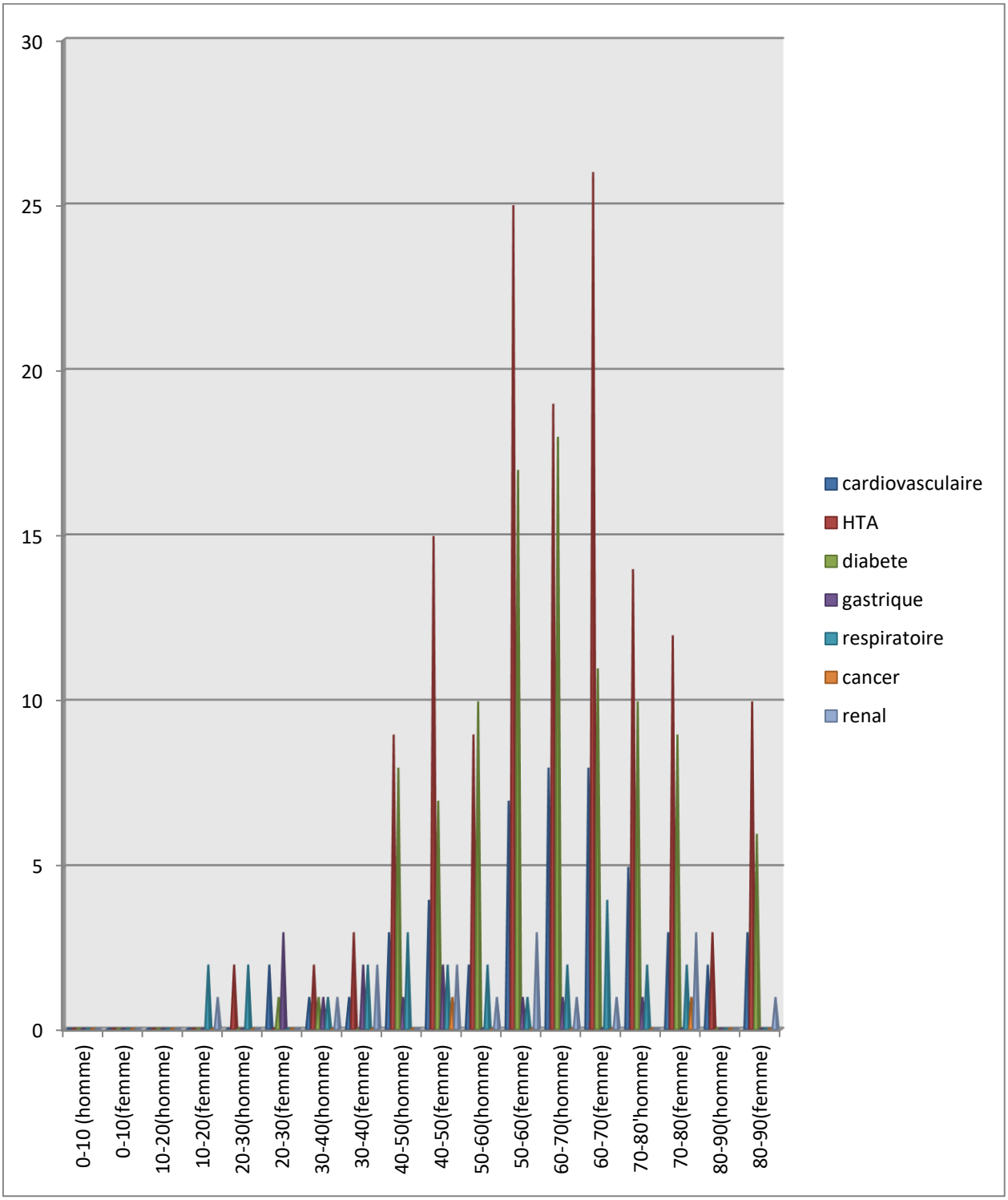


Figure31. Répartition des comorbidités selon l'âge et le sexe

Selon la figure ci-dessus(figure31) ,les tranches d'âge tous genre confondu concernés par les comobidités sont celles entre 40 et70 ans .

La différence des genres s'observe dans la tranche d'âge entre 40 et 60 ans ou la femme aurait plus de comorbidités autour de la cinquantaine à des proportions égales à l'homme à partir de 60 ans . Aussi, la nature des comorbidités est différente. Alors que la femme aurait plus d'hypertension précocement à partir de 40ans, l'homme la développerait plus tard. Le diabète, les MCV et l'hypertension révélateurs d'un syndrome métabolique apparaissent plus précocement chez la femme comparativement à l'homme. Ceci serait du à une plus grande sédentarité de la femme algérienne à partir de 40 ans.

Des études similaires menées dans des pays arabe s ont soulevés les mêmes interrogations afin d'incriminer finalement le changement du mode de vie de la femme arabe allant vers une plus grande sédentarisé accompagnée d'un mauvais régime alimentaire**(Al Dhaheri et al. 2016)**.

Outre les différences spécifiques au sexe dans le profil prévalence et comorbidités entre les hommes et les femmes infectés par le Covid -19. Beaucoup d'études rapportent une plus grande incidence chez les hommes alors que d'autre n'ont rapportés aucune. Non seulement les comorbidités rapportées diffèrent entre les hommes et les femmes, mais elles diffèrent également selon la population étudiée En général, les hommes présentaient une prévalence plus élevée de tabagisme, de maladies pulmonaires et de maladies cardiovasculaires. Alors que les femmes présentaient une prévalence plus élevée d'obésité et de maladie rénale**(Ya'qoub, et al.2021)**. Ce qui concorde avec notre échantillon dont la portion féminine serait plus sujette au diabète à partir de la quarantaine **(Al Dhaheri et al. 2016)**.

VI. Les complications liées à la covid-19 :

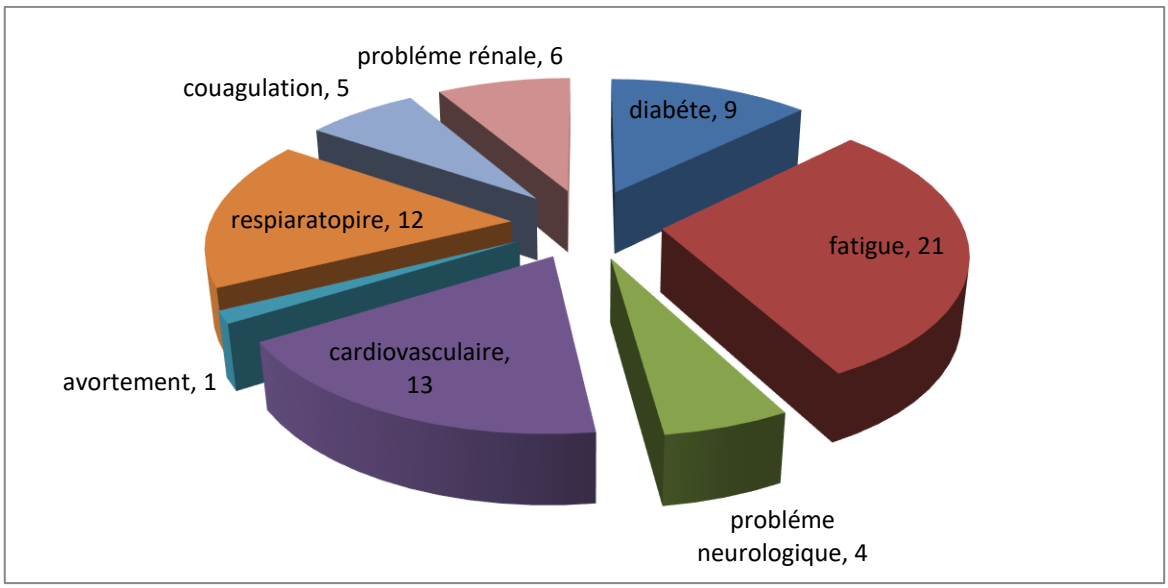


Figure 32. Les séquelles possible de la Covid-19

Les résultats de l'étude montrent que les complications les plus fréquentes de la Covid-19 sont la fatigue (21patients), l'insuffisance respiratoire (12) , le diabète (9 cas), les complications cardiovasculaires(13) , les thrombopathies(5), les troubles neurologiques(4) ainsi que les insuffisances rénales (6). Un seul cas d'accident vasculaire cérébral a été répertorié.

Dans cette étude menée sur plus de 709 personnes ayant reçu un diagnostic de Covid-19, nous avons constaté que la maladie était associée à un large éventail de complications. Parmi lesquels, la fatigue, l'insuffisance respiratoire, les complications cardiovasculaires et le diabète.

Le mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients Covid-19 pourraient être multifactoriels, tels que les dommages causés par les cytokines, le Syndrome cardio rénale, l'hypoxie, l'hypertension intra-abdominale, le déséquilibre hydrique, l'hypoperfusion et la toxicité médicamenteuse **(Baig et al. 2020) (Butt et al. 2020)**.

les lésions du système nerveux associées au Covid-19 peuvent également être causées par des lésions infectieuses directes, des lésions hypoxiques et des réponses immunitaires exacerbées **(Moriguchi et al. 2020)**.

Il a été suggéré que la fatigue liée au Covid-19 résulte d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome **(Rubin 2020)(Nalbandian et al. 2021).**

VI.1.Complications selon l'âge et le genre

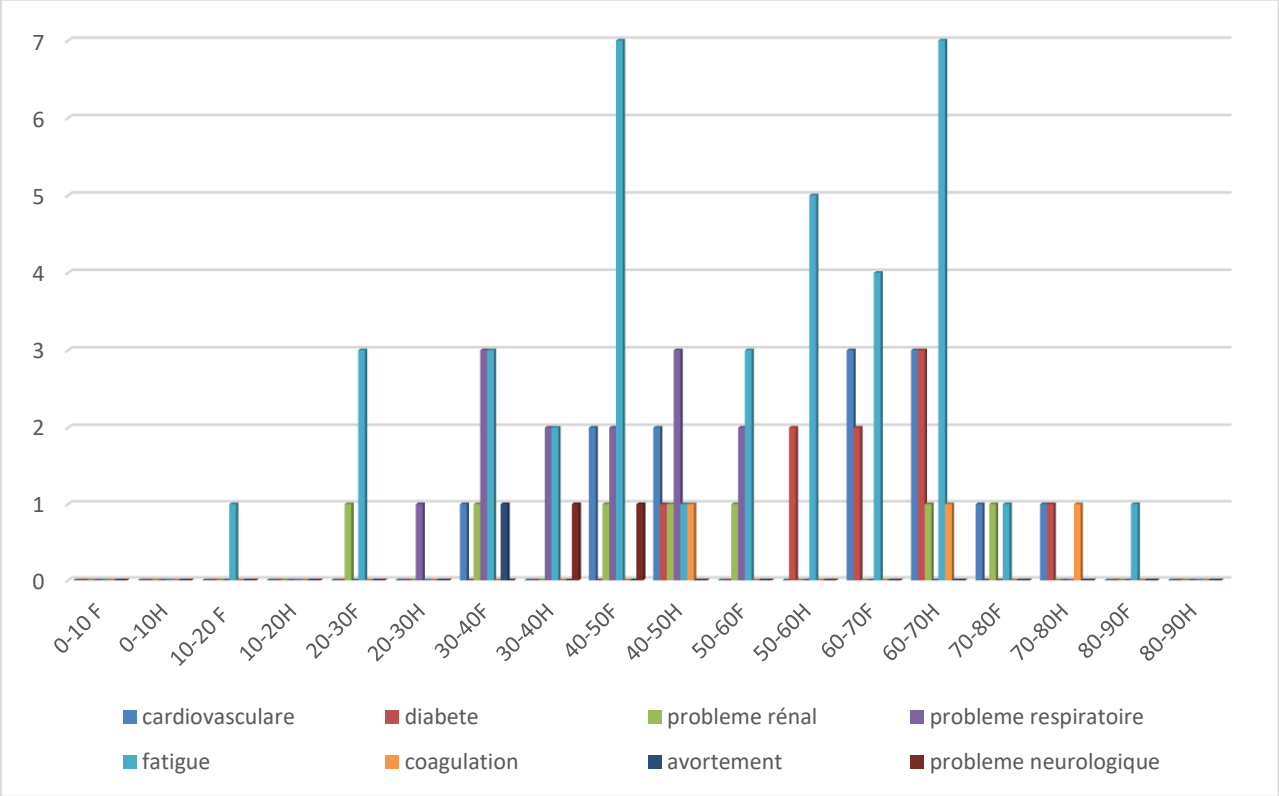


Figure33.répartition des complications selon l'âge.

La tranche d'âge affectée dans notre échantillon correspond a celle de la e ménopause chez la femme soit entre 40 et 50 ans et plus tardivement chez l'homme soit entre 50 et 70 ans.

Chez l'homme comme chez la femme les complications sont principalement de type cardiovasculaire, respiratoire et métabolique. Cependant la femme en souffrirait plus précocement du à son statut ménopausée se situant souvent dans la tranche d'âge la plus critique de la maladie**(Mueller, et al.2020**).

La chute oestrogénique autour de la ménopause ainsi que la dystrophie graisseuse au niveau abdominale serait à l'origine d'un syndrome métabolique précoce chez la femme qui serait plus tardivement marqué chez l'homme soit a partir de 50ans**(Mueller, et al.2020)(Klang et al. 2020)**.Ceci est cohérent avec nos résultats impliquant une variation des comobidités avec l'état inflammatoire sou jacent. Le covid impliquerait un orage cytokinique responsable d'Ards de coagulopathie de lésions rénales et hépatiques. L'expansion du tissu adipeux dans l'obésité

déclenche la stéatose hépatique et l'inflammasome responsable d'un état inflammatoire permanant**(Vasques-Monteiro and Souza-Mello 2021**).

Pour le diabète : le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en (ACE2),. Le virus serait ensuite capable de détruire les cellules pancréatiques et de provoquer un diabète aigu**(Cuschieri and Grech 2020)** .

Une autre possibilité est que le SARS-CoV-2 induise la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire pouvant également entraîner une destruction cellulaire. Certains scientifiques comme Shane Grey sont eux d'avis que le virus pourrait, par le biais d'une inflammation majeure, altérer la capacité du pancréas à contrôler la glycémie et à libérer de l'insuline, tout en abaissant la détection de cette hormone par le foie et les muscles**(Patricia THELLIEZ 2020)**.

VI .2.Complications selon le groupe sanguin

VI.2.1. Diabète et groupe sanguin

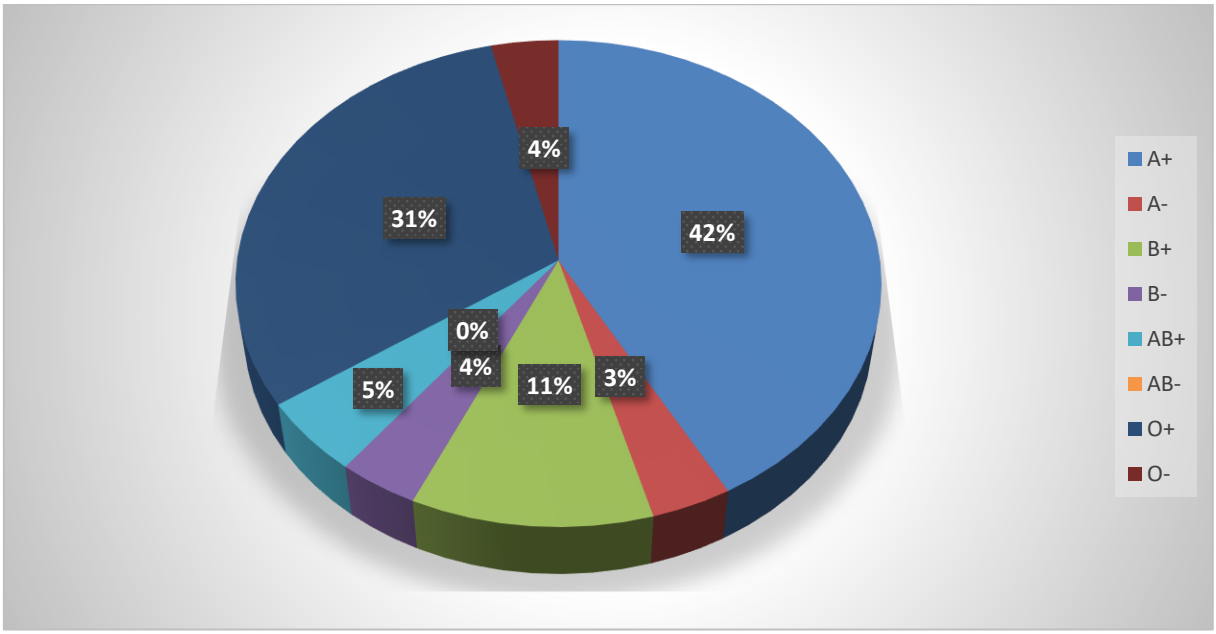


Figure34. Répartition des cas diabétique selon ABO

Cette figure montre que la majorité des patients atteints par covid19 et ayant développé un diabète comme complication sont du groupe sanguin A+

Cependant, ceux du groupe O sont moins à risque de développer cette pathologie(Diabète).

Selon la littérature aucun lien n'a été établi entre le diabète comme complication de la Covid-19 ainsi que le groupe sanguin, alors que des études sur l'association du diabète de type 2 et le type sanguin à été établi. En effet, d'après ses auteurs ,le groupe sanguin « B » est associé à une incidence élevée de diabète de type 2 alors que celui du groupe « O » le serait à un degrés moindre . Toutefois, aucune différence significative avec les groupes « A » et « AB » n'a été signalée**(Meo et al. 2016)(Zietz, et al. 2020).**

Aussi, le groupe sanguin n'est pas associé à un risque de progression vers une maladie grave nécessitant une intubation ou causant la mort, et il n'est pas non plus associé à des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires**(Latz et al. 2020).**

VII. Sévérité de l'atteinte pulmonaire à Covid-19

VII.1. sévérité selon l'âge

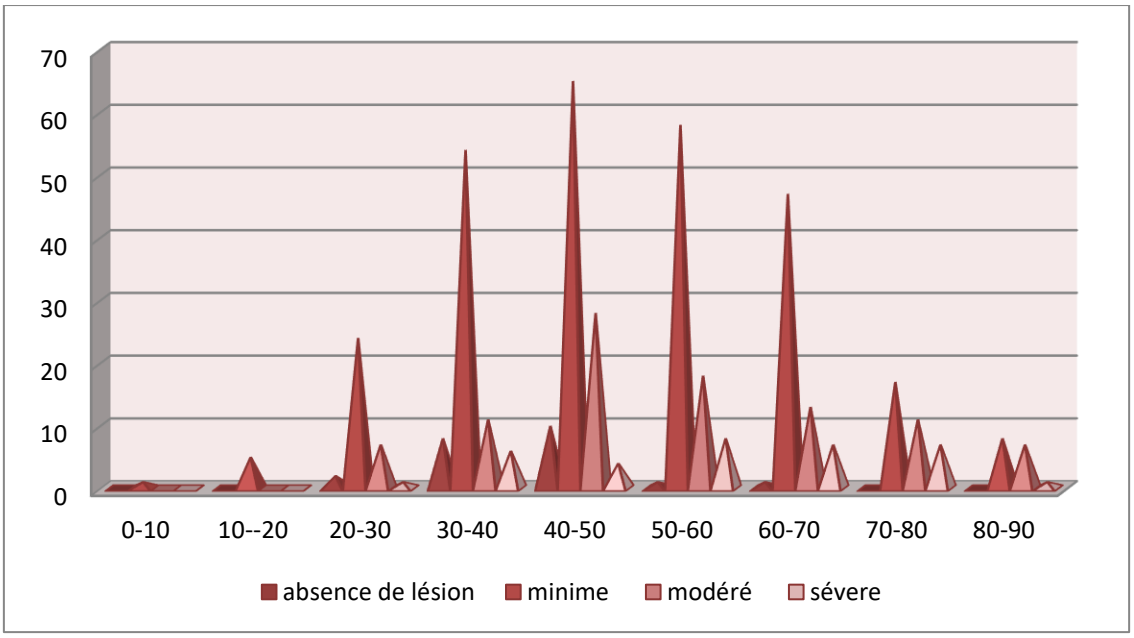


Figure35. Répartition de la sévérité selon l'âge.

Il existe un lien entre l'âge et la sévérité de l'infection par Covid-19(figure35). Nous avons subdivisé les résultats de scanner en trois types : Minime (entre 10-20%) Modérée :(entre 20-45%) Sévère :(plus de 45%).

Nous avons constaté que la sévérité est plus fréquente chez les patients âgés avec une absence de lésion dans les tranches d'âge des plus jeunes soit de 0 -10ans et 10-20 ans.

Il existe une différence entre le système immunitaire par rapport l'âge. Il est connu depuis longtemps que les facteurs de comorbidité apparaissent parfois avec l'âge, l'immunité s'affaiblit et le corps devient plus vulnérable aux infections. Ces dernières deviennent souvent plus fréquentes et plus graves.

La première différence majeure entre les cas pédiatriques et les cas adultes est la nature des principales cytokines produites en réponse à l'infection. Chez les patients les plus jeunes, on observe une production accrue d'IL17A et d'IFN-γ dans le sérum. Les scientifiques ont montré que la sécrétion de ces deux cytokines était négativement corrélée avec l'âge des patients. Pour faire simple, plus le patient est âgé, moins il les sécrète**(Pierce et al. 2019)**.
IL-17A et l'IFN-γ semblent être deux cytokines clés qui protègent les cas pédiatriques des complications pulmonaires qui font tant de dégâts chez les adultes. IL-17A est produite par un large panel de cellules immunes allant des lymphocytes T aux cellules de l'immunité innée. L'IFN-γ est synthétisée essentiellement par les lymphocytes T et les cellules NK **(Pierce et al. 2019).**
Il existe aussi une différence entre les jeunes patients ayant une MIS-C et ceux n'en ayant pas. La survenue de la MIS-C est liée à un taux élevé d'IL-6 et d'IFN-γ. IL-6 est une cytokine connue pour son action pro-inflammatoire, ce qui est en accord avec la survenue de la MIS-C (un syndrome inflammatoire généralisé), un syndrome inflammatoire qui touche plusieurs organes. Du côté des anticorps, ils sont aussi bien dirigés contre la fameuse protéine S du virus chez les enfants que chez les adultes. La divergence se trouve dans leur pouvoir neutralisant. L'activité neutralisante des IgG est beaucoup plus faible chez les cas pédiatriques que chez les adultes. La capacité neutralisante des immunoglobulines est corrélée positivement avec l'âge et négativement avec celle d'IL-17A et d'IFN-γ**(Pierce et al. 2019).**

VII.2.Sévérité et mortalité selon le sexe :

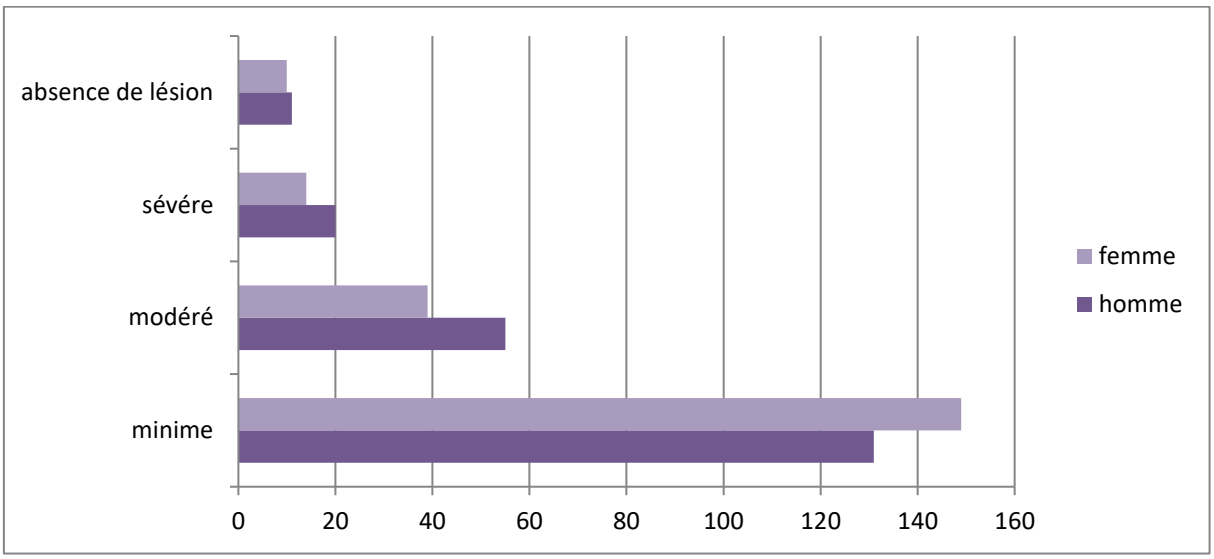


Figure36. Répartition de la sévérité selon le sexe

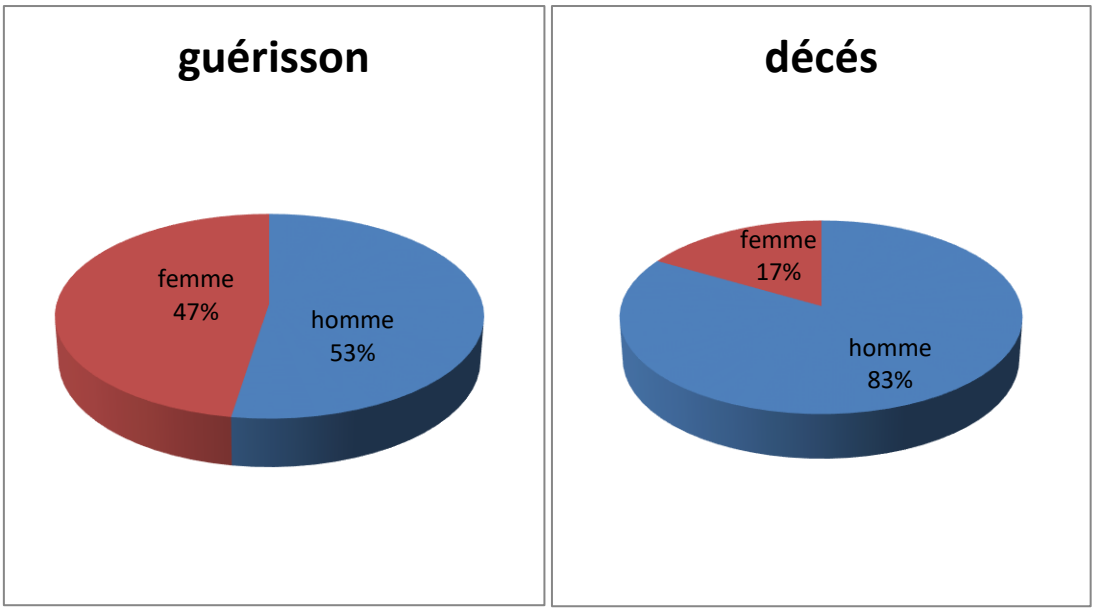


Figure37. Répartition des cas guérison et de décès selon le sexe

Les figures(36) a révélé que le pronostic de la Covid-19 étaient plus sévères chez les hommes que chez les femmes. La Figure (37) quant à elle à montré que le pronostic vital était plus engagé chez les hommes. La plupart des personnes qui décèdent suite à la Covid-19 sont des hommes (83%).

Ces figures suggèrent que les hommes sont plus sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2 et que l'évolution clinique de la maladie est plus sévère chez l'homme comparativement à la femme qui semblerait s'en remettre avec moins de séquelles. Ces différences liées au sexe, doivent être clarifiés. De nombreux facteurs tels que le système immunitaire, les hormones sexuelles, les facteurs physiologiques, le mode de vie sont responsables de ces différences.

L'un des facteurs possibles impliqués dans cette différence de susceptibilité entre les deux genres est le système immunitaire. Face aux infections virales, le système immunitaire des femmes agit différemment de celui des hommes. Ce qui crée une réponse immunitaire plus forte menant à la clairance virale.

En général, le niveau de production d'anticorps est plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes et dure plus longtemps**(Jian-Min et al.2020).**

Les différences dans les réponses immunitaires des femmes peuvent être liées aux hormones sexuelles et aux facteurs liés au chromosome X(et les gènes de régulation immunitaire sont situés sur le chromosome X)**(P Conti 2020).**

Les cytokines liées à la dérégulation immunitaire et responsables des lésions du tissu pulmonaire et de l'immunopathogénie sont moins présentes chez les femmes que chez les hommes**(P Conti 2020)**.

Cependant, la prédominance d'ACE chez les hommes pourrait expliquer un plus grande infection pulmonaire **(P Conti 2020)**. Une étude à révélé que les hommes avaient plus d'ACE2 sur l'endothélium des vaisseaux pulmonaires que les femmes,**(P Conti 2020)** et que leur distribution était plus étendue dans les poumons des hommes(au niveau de cinq types de cellules différentes) comparativement aux femmes **(Zhao Y, et al.2020).**

Parmi les autres facteurs à l'origine des différences entre les sexes dans l'issue de l'infection par le Covid-19, les hormones sexuelles qui affectent les réponses immunitaires**(Ciaglia, et al.2020).**

L'une des comorbidités la plus courante dans le développement de la Covid-19 sévère est la maladie cardiovasculaire. la testostérone active la principale voie de l'inflammation du myocarde, tandis que les œstrogènes ont un effet protecteur sur la maladie cardiovasculaire(**Aceh and kue tradisional khas Aceh 2020)**.

Bien que nous ayons démontré une mortalité plus élevée suite à la Covid-19 chez les hommes comparativement aux femmes tout âge confondu, la seule explication plausible serait celle dune réduction relative de mortalité pour les hommes à un âge plus avancé, cohérent avec la littérature **(Promislow 2020)**. Un rétrécissement de l'écart entre les sexes avec l'âge serait révélateur d'un effet de survie, maintenant les hommes les plus sains dans l'échantillon **(Austad and Fischer 2016)**. Bien que ; les œstrogène protège les femmes des complications les plus graves du Covid-19 avant la ménopause**(Grandi, et al.2020)**. Elles seront inéluctablement moins protégées après la cinquantaine. , ce qui est en accord avec nos résultats.

VIII .Hospitalisation par genre et par âge et admission en soins intensifs

VIII.1. Hospitalisation par genre

Parmi les patients hospitalisés dans le cadre de l'étude Covid-19 21,48% ont eu besoin d'une ventilation, et 3.61% pour les patient qui sont confiné a domicile.

La proportion d'hommes qui ont subi la ventilation mécanique et de 53 %, ce qui était plus élevé que les femmes 47%.

Concernant une association indépendante entre le sexe masculin et les mauvais résultats du Covid-19. Nous avons analysé un large échantillon de population de 709 personnes testées et de plus de 405personnes hospitalisées provenant de la wilaya de Médéa (figure38). Après ajustement de plusieurs facteurs sociodémographiques, cliniques, d'hospitalisation et d'autres facteurs clés, les résultats ont été évalués selon des données, cliniques, de laboratoire, d'hospitalisation ainsi que thérapeutiques. Nous avons pu démontrer une association indépendante claire et forte entre le sexe masculin et une plus grande susceptibilité au SRAS-CoV-2 avec une plus grande sensibilité à la maladie.

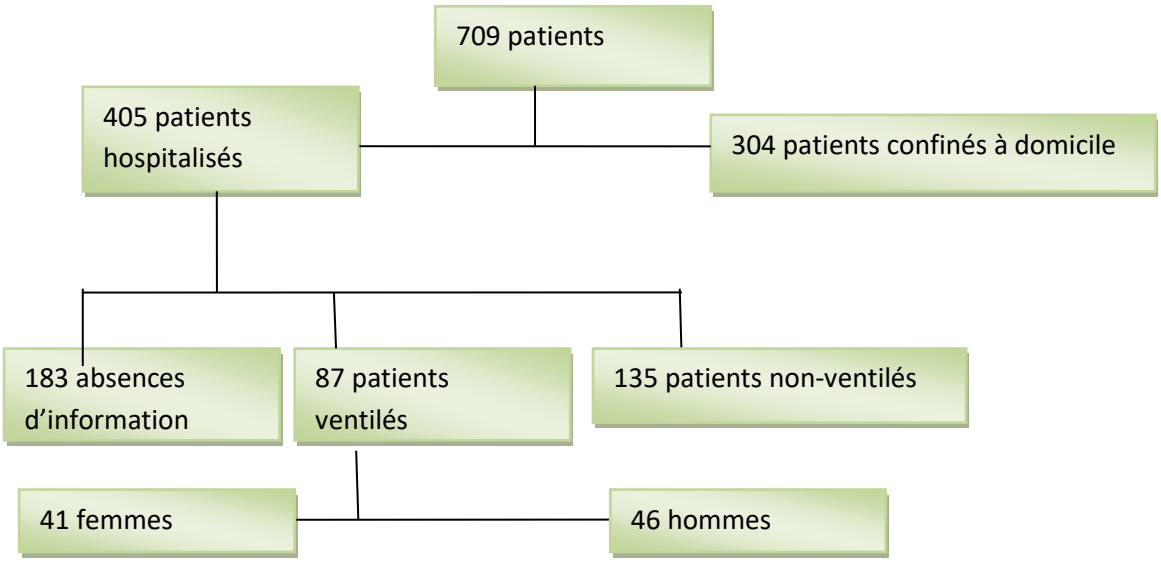


Figure38. Prise en charge des patients positifs au Covid -19

Ces résultats montre que le risque de mortalité hospitalière supérieur d'environ 83% chez les hommes par rapport aux femmes.

Nos résultats sont en accord avec les études sur le Covid-19 en Chine qui ont montré que la maladie affecte de manière proportionnelle aussi bien les hommes que les femmes **(The Sex, Gender and COVID-19 Project 2021)**. Les premières données indiquent que les hommes souffrent d'une maladie plus sévères et ont une mortalité plus élevée que les femmes **(Jian-Min Jin ,et al. 2020)** .Les données ventilées par sexe de 71 pays différents publiées par Global 50/50 (consulté le 24 décembre 2020), une initiative visant à promouvoir l'égalité des sexes dans les soins de santé, indiquent que le taux de létalité global était significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes **(The Sex, Gender and COVID-19 Project 2021).**

VIII 1.1.Caractéristiques de l'échantillon hospitalisé

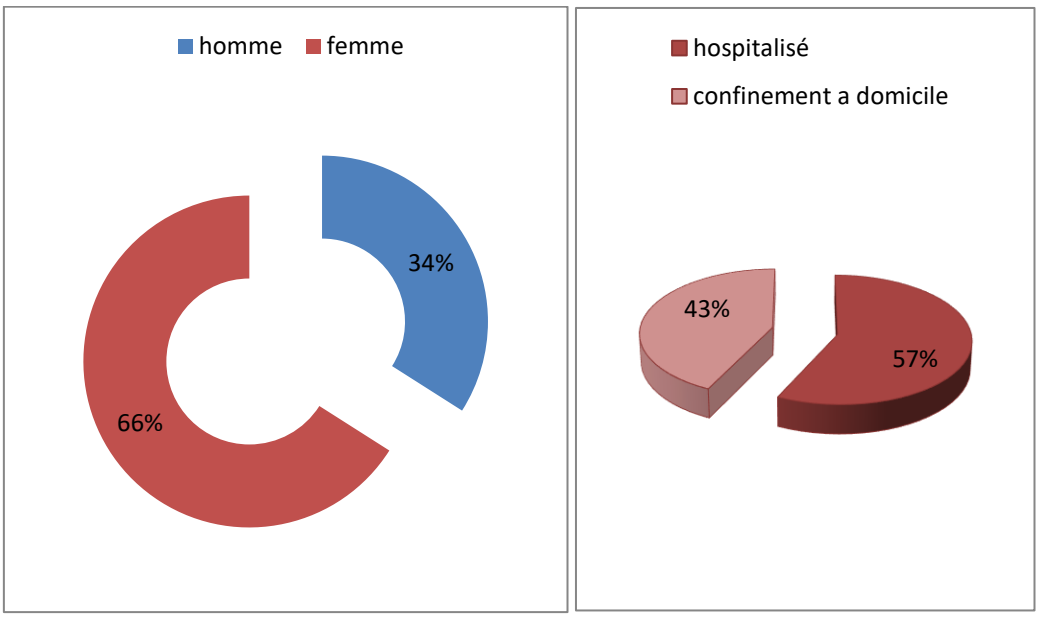


Figure39. Réparation des hospitalisations selon le sexe.

A partir de notre figures on constate que 57% des individus on été hospitalisés avec une prédominance féminine (66%).

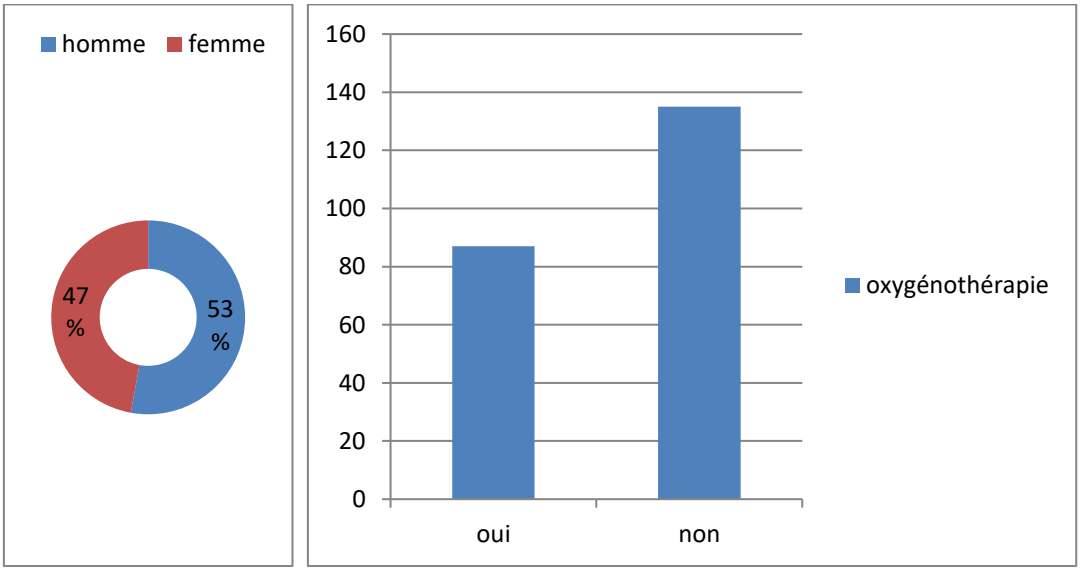


Figure40.Répartition du genre selon la ventilation(Oxygénothérapie).

Dans notre échantillon présentant une prédominance féminine soit 66% de femmes contre 37% d'hommes, il serait biaisé d'affirmer une égalité de genre au recours à la ventilation. Bien qu'en plus de la mortalité, des études ont montré que les hommes atteints de Covid-19 couraient un risque plus élevé d'admissions en unité de soins intensifs et étaient plus susceptibles d'avoir une progression de la maladie et de subir une ventilation mécanique, notre échantillon non représentatif ne nous permet pas d'en tirer de telles conclusions**(Ya'qoub, et al. 2021)** .

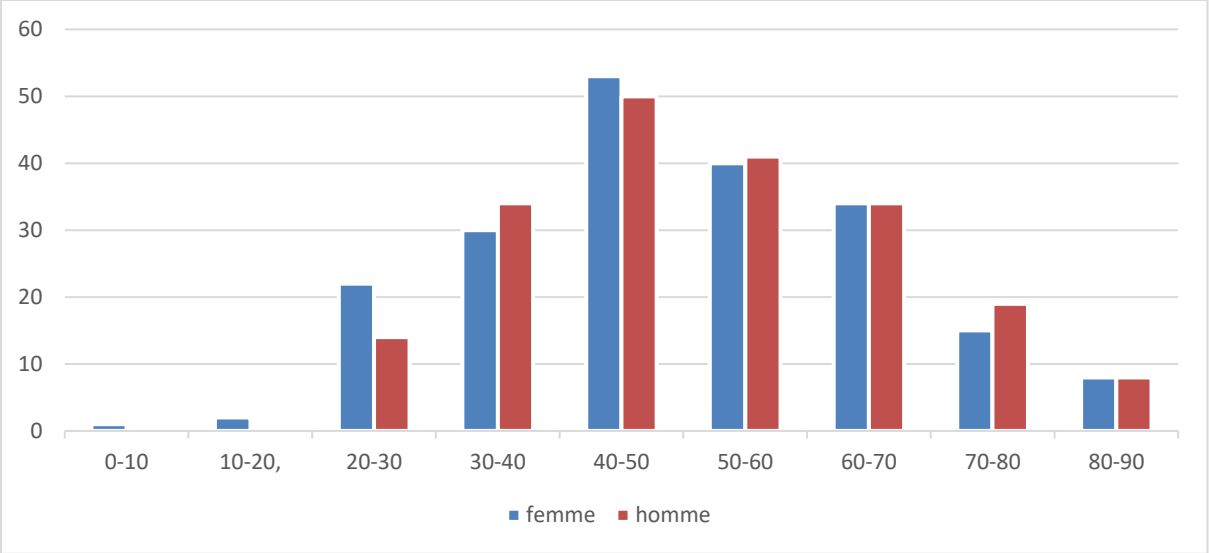


Figure 41.Répartition des cas hospitalisés selon l'age et sexe .

Selon la figure ci-dessous (figure41) l'âge critique d'hospitalisation chez la femme se situe entre 30 et 50 ans. Ceci pourrait s'expliquer selon la littérature par une protection ostéogénique de la femme qui aura tendance à disparaitre à la cinquantaine âge moyen de la ménopause. Or notre échantillon des moins de 40ans pourrait révéler un syndrome métabolique indicateur d'un état de sédentarité chronique **(Al Dhaheri et al. 2016)(Ng et al. 2011)** pouvant expliquer sa susceptibilité croissante. Ceci se confirme après la cinquantaine (figure41) avec une nette disparition de l'impact du genre sur les cas d'hospitalisation.

Ils ont également découvert dans une analyse spécifique au sexe que l'obésité, les maladies rénales chroniques et l'hypertension étaient associés à des taux plus élevés d'admission

aux soins intensifs chez les hommes, tandis que l'obésité était associés à des taux plus élevés d'admissions en soins intensifs chez les femmes **(Iaccarino et al. 2020)** ce qui est en accord avec nos résultats tenant compte de la tranche d'âge hospitalisé de notre échantillon.

Les différences entre les sexes font référence aux attributs biologiques, notamment hormonaux, immunitaires et réponse inflammatoire à l'infection, qui influencent potentiellement la sévérité et l'évolution de l'infection au Covid-19 **(Mueller, et al.2020) (Sharma, et al.2020)(Offord 2021 https://www.the-scientist.com/features/sex-differencesin-immune-responses-to-viral-infection-68466.)(Takahashi and Iwasaki 2021)**.

Conclusion Générale

A l'issu de notre travail autour de l'incidence de la Covid- 19 dans la région de Médéa il s'est avéré qu'au sein de notre échantillon de 709 patients positifs au virus et contrairement à L'âge il n y' avait pas une différence significative d'incidence de la maladie entre les deux Sexes. Ceci ne pouvait s'expliquer que par le faible échantillon de la présente étude.

Cependant, une différence relative en faveur des femmes à été soulevée. Ceci pourrait s'expliquer par l'impacte du genre qui peut faire basculer la tendance biologique du sexe en faveur des femmes due en partie à une plus grande vigilance sanitaire associée à un soucie de bien être omniprésent chez la femme mais souvent absent chez l'homme car hanté par le dénie de la maladie.

Le paramètre âge quant à lui, serait étroitement lié à l'âge biologique reflétant l'état d'usure de nos organes. A cet effet, L'âge avancée associé aux comorbidités sous jacentes ne serait que propice à l'installation d'une Covid sévère avec souvent un engagement du pronostic vital.

La notion d'immunosénescence est venue confirmer nos résultats classant les personnes âgées comme les plus à risques de formes sévères de la maladie, tout en mettant l'accent sur la résistance relative de la femme avant 40ans.

La ménopause serait un facteur limitant à cette résistance à la covid-19 en amenuisant le gap entre les sexes aussi bien pour les risques d'infection que pour l'évolution souvent sévère de la maladie.

Le post covid quant à lui reste peu documenté et ferait l'objet d'études ultérieures.

Recommandations et perspectives

-Augmenter notre échantillon en incluant les tests PCR.

-Considérer l'influence du genre sur l'incidence de la maladie.

-Elargir l'étude à la willaya de Médéa.

-Analyser les effets de la vaccination sur la pandémie.

-Documenter avec plus de rigueur le post Covid ou le Covid long.

Références Bibliographiques

Référence Bibliographique:

-A-

- **A**bramo, J. M. et al. 2012. 37 Assessment & Evaluation in Higher Education *Individuality in Music Performance*. Springer International Publishing. http://books.google.com/books?id=_DDwCqx6wpcC&printsec=frontcover&dq=unwritten+rules+of+phd+research&hl=&cd=1&source=gbs_api%255Cnpapers2://publication/uuid/48967E01-55F9-4397-B941-310D9C5405FA%255Cnhttp://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.p.
- **A**bu, Ahmad et al. 2020. "Insights into SARS-CoV-2 Genome, Structure, Evolution, Pathogenesis and Therapies:" (January).
- **A**ceh, kue tradisional khas, and kue tradisional khas Aceh. 2020. "Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19)." 2507(February): 1–9.
- **A**hmed, Sakir, and Prajna Anirvan. 2020. "Reply to Rheumatologists' Perspective on Coronavirus Disease 19: Is Heparin the Dark Horse for COVID-19?" *Clinical Rheumatology* 39(7): 2099–2100.
- **A**hrenfeldt, Linda Juel et al. 2019. "Sex Differences in Comorbidity and Frailty in Europe." *International journal of public health* 64(7): 1025–36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31236603.
- **A**hrenfeldt, Linda Juel, Martina Otavova, Kaare Christensen, and Rune Lindahl-Jacobsen. 2020. "Sex and Age Differences in COVID-19 Mortality in Europe ." *Research square*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32839767.
- **A**kira, Shizuo, Satoshi Uematsu, and Osamu Takeuchi. 2006. "Pathogen Recognition." 3: 783–801.
- **A**mawi, Haneen et al. 2020. "COVID-19 Pandemic: An Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Diagnostics and Potential Vaccines and Therapeutics." *Therapeutic Delivery* 11(4): 245–68.
- **A**ndersen, Kristian G. et al. 2020. "The Proximal Origin of SARS-CoV-2." *Nature Medicine*

26(4): 450–52.

- **A**rthur PIRAUX. 2020. “Vitamine D et COVID-19.” *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine* 204(7): 721–22.
- **A**shour, Hossam M., Walid F. Elkhatib, Md Masudur Rahman, and Hatem A. Elshabrawy. 2020. “Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks.” *Pathogens* 9(3): 1–15.
- **A**ustad, Steven N, and Kathleen E Fischer. 2016. “Sex Differences in Lifespan.” *Cell metabolism* 23(6): 1022–33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27304504.

-B-

- **B**abiker, Ahmed et al. 2021. “The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Reinfections.” *Journal of Clinical Microbiology* 59(4): 1–10.
- **B**againi, François. 2020. “Insight about SARS-COV-2 Pathogenesis Fot Rational Treatments.” (May).
- **B**aig, Abdul Mannan, Areeba Khaleeq, Usman Ali, and Hira Syeda. 2020. “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms.” *ACS Chemical Neuroscience* 11(7): 995–98.
- **B**aric, Ralph S. 2015. “Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection.” 6(3): 1–14.
- **B**arros Viana, Milena et al. 2021. “COVID-19 in Age-Related Neurodegenerative Diseases: Is There a Role for Vitamin D3 as a Possible Therapeutic Strategy?” *Reviews in the Neurosciences* 32(2): 235–47.
- **B**audou, Eloise et al. 2020. “C or r e Sp Ondence Deletion Of.” *The new engl and journal of medicine* February(Coorespondance): 2008–9.
- **B**elouzard, Sandrine, Jean K. Millet, Beth N. Licitra, and Gary R. Whittaker. 2012. “Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein.” *Viruses* 4(6): 1011–33.
- **B**inder, Marco et al. 2011. “Molecular Mechanism of Signal Perception and Integration by the Innate Immune Sensor Retinoic Acid-Inducible Gene-I.” 286(31): 27278–87.
- **B**lanco-Melo, Daniel et al. 2020. “Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19.” *Cell* 181(5): 1036-1045.e9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32416070.
- **B**onny, V et al. 2020. “[COVID-19: Pathogenesis of a Multi-Faceted Disease].” *La Revue de*

medecine interne 41(6): 375–89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32507520.

- **B**ordallo, Bruno et al. 2020a. "Severe COVID-19: What Have We Learned with the Immunopathogenesis?" *Advances in Rheumatology* 60(1): 50. https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-020-00151-7.
- **B**unyavanich, Supinda, Anh Do, and Alfin Vicencio. 2020. "Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults." *JAMA* 323(23): 2427–29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432657.
- **B**utt, Nausharwan et al. 2020. "Cardiovascular Manifestations of COVID-19." *Archives of Clinical and Biomedical Research* 04(05): 1–21.

-C-

- **C**arfì, Angelo, Roberto Bernabei, and Francesco Landi. 2020. "Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 324(6): 603–5.
- **C**ascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. 2020. "Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)." *StatPearls, Treasure Island (FL)*.
- **C**ascella, Marco et al. 2021. StatPearls *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#!po=98.4211.
- **C**ervantes-barragan, Luisa et al. 2016. "Control of Coronavirus Infection through Plasmacytoid Dendritic-Cell – Derived Type I Interferon." 109(3): 1131–38.
- **C**han, Jasper Fuk Woo et al. 2020. "Genomic Characterization of the 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated from a Patient with Atypical Pneumonia after Visiting Wuhan." *Emerging Microbes and Infections* 9(1): 221–36.
- **C**hen, Nanshan et al. 2020. "Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study." *Lancet (London, England)* 395(10223): 507–13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143.
- **C**heung, Ka Shing et al. 2020. "Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-Analysis." *Gastroenterology* 159(1): 81–95.
- **C**houdhury, Abhigyan, and Suprabhat Mukherjee. 2020. "In Silico Studies on the Comparative Characterization of the Interactions of SARS - CoV - 2 Spike Glycoprotein with ACE - 2 Receptor Homologs and Human TLRs." (April): 1–9.
- **C**hung, C. M. et al. 2010. "A Genome-Wide Association Study Identifies New Loci for ACE Activity: Potential Implications for Response to ACE Inhibitor." *Pharmacogenomics Journal* 10(6): 537–44.

- **C**iaglia, Elena, Carmine Vecchione, and Annibale Alessandro Puca. 2020. "COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children." *Frontiers in Pediatrics* 8(April): 11–13.
- "**C**oronavirus: Deux Nouveaux Cas En Algérieitle." 2020. *BBc news*. https://www.bbc.com/afrique/region-51703949.
- ***C****OVID-19 : Modes de Transmission et Mesures de Prévention et de Protection Contre Les Risques, Incluant Le Rôle de La Ventilation (INSPQ)*.
- "**C**OVID-19 (Coronavirus) in Babies and Children By Mayo Clinic Staff 2120." 2021. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-in-babies-and-children/art-20484405.
- "**C**OVID-19 Signs, Symptoms and Severity of Disease: A Clinician Guide." *Gouvernement de canada*. https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/guidance-documents/signs-symptoms-severity.html.
- **C**uschieri, Sarah, and Stephan Grech. 2020. "COVID-19 and Diabetes: The Why, the What and the How." (January).

-D-

- **D**ai, Xiaofeng. 2020. "ABO Blood Group Predisposes to COVID-19 Severity and Cardiovascular Diseases." *European journal of preventive cardiology* 27(13): 1436–37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343152.
- **D**aneshkhah, Ali et al. 2020. "The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients." *medRxiv* 25.
- **D**ani, Melanie et al. 2021. "Autonomic Dysfunction in 'Long COVID': Rationale, Physiology and Management Strategies." *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 21(1): E63–67.
- **D**ate, Publication. 2014. "Cutaneous Cytomegalovirus Manifestations, Diagnosis, and Treatment: A Review." : 4–8.
- **D**eng, Sheng-Qun, and Hong-Juan Peng. 2020. "Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China." *Journal of Clinical Medicine* 9(2): 575.
- **D**haheri, Ayesha S et al. 2016. "A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Metabolic Syndrome among Young Female Emirati Adults." *PloS one* 11(7): e0159378. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27414402.

- **D**oorn van, Amarylle S. et al. 2020. “Systematic Review with Meta-Analysis: SARS-CoV-2 Stool Testing and the Potential for Faecal-Oral Transmission.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 52(8): 1276–88.
- **D**oroftei, Bogdan et al. 2021. “Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines.” *Diagnostics* 11(4): 579.

-E-

- **E**deas, Marvin, Jumana Saleh, and Carole Peyssonnaux. 2020. “Ron: Innocent Bystander or Vicious Culprit in COVID-19 Pathogenesis?” (January).
- **E**duardo López-Medina, MD, MSc1,2,3; Pío López, MD1,2; Isabel C. Hurtado, MD2,4; et alDiana M Dávalos, MD, MPH, DrPH5; Oscar Ramirez, MD, MPhil3,6,7; Ernesto Martínez, MD8,9; Jesus A. Díazgranados, MD10; José M. Oñate, MD3,8,11; Hector Chavarriaga, MD, MS1, MD3. 2021. “Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial.” *jama* 325((14):): 1426-1435.
- **E**vans, Colin E. 2019. “Hypoxia and HIF Activation as a Possible Link between Sepsis and Thrombosis.” *Thrombosis journal* 17(2): 16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6693167.

-F-

- **F**ang, Xiaoyu et al. 2020. “Epidemiological, Comorbidity Factors with Severity and Prognosis of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Aging* 12(13): 12493–503. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32658868.
- **F**isher, Dale, and David Heymann. 2020. “Q&A: The Novel Coronavirus Outbreak Causing COVID-19.” *BMC Medicine* 18(1): 18–20.
- **F**itzgerald, Katherine A, and Jonathan C Kagan. 2020. “Review Toll-like Receptors and the Control of Immunity.” *Cell* 180(6): 1044–66. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041.
- **F**ranceschi, C et al. 2000. “Inflamm-Aging. An Evolutionary Perspective on Immunosenescence.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 908: 244–54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911963.
- **F**ulop, Tamas et al. 2017. “Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?” *Frontiers in immunology* 8: 1960. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29375577.

-G-

- **G**andhi, Rajesh T., John B. Lynch, and Carlos del Rio. 2020. "Mild or Moderate Covid-19." *New England Journal of Medicine* 383(18): 1757–66.
- **G**arovic, Vesna D et al. 2021. "HHS Public Access." 75(18): 2323–34.
- **G**iacomelli, Andrea et al. 2020. "Self-Reported Olfactory and Taste Disorders in Patients with Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-Sectional Study." *Clinical Infectious Diseases* 71(15): 889–90.
- **G**ianmaria Salvio, Claudio Gianfelice, Francesca Firmani, Stefano Lunetti, Giancarlo Balercia & Gilberta Giacchetti. 2020. "Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications." *Bone and meneral metabolisme*. https://doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3 (2020).).
- **G**oyal, Anmol et al. 2021. "An Integrated Approach of the Potential Underlying Molecular Mechanistic Paradigms of SARS-CoV-2-Mediated Coagulopathy." *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. https://doi.org/10.1007/s12291-021-00972-3.
- **G**lobal Health 50/50 at The UCL Centre for Gender and Global Health. Https://Globalhealth5050.Org/Covid19/Age-and-Sex-Data/ . (Accessed May 26, 2020).)
- **G**randi, Giovanni, Fabio Facchinetti, and Johannes Bitzer. 2020. "The Gendered Impact of Coronavirus Disease (COVID-19): Do Estrogens Play a Role?" *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception* 25(3): 233–34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469251.
- **G**ranger, Vanessa, Luc de Chaisemartin, and Sylvie Chollet-Martin. 2014. "La Pêche Miraculeuse Des Filets Du Neutrophile." *médecine/sciences* 30(5): 544–49. http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20143005018.
- **G**rzelak, Ludivine et al. 2021. "Sex Differences in the Evolution of Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2."
- **G**uan, Wei-jie et al. 2020. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." *New England Journal of Medicine* 382(18): 1708–20.

-H-

- **H**an, Chaoqun et al. 2020. "Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes." *The American journal of gastroenterology* 115(6): 916–23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32301761.
- **H**anson, Kimberly E et al. 2020. "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19:Serologic Testing." *Clinical infectious diseases : an official*

publication of the Infectious Diseases Society of America. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32918466.

- **H**arrison, Andrew G., Tao Lin, and Penghua Wang. 2020. "Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis." *Trends in Immunology* 41(12): 1100–1115.
- **H**eininger, Ulrich. 2020. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccines: Setting Expectations Appropriately." *Pediatric Infectious Disease Journal* (January): E123–24.
- **H**irano, Toshio, and Masaaki Murakami. 2020. "COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome." *Immunity* 52(5): 731–33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32325025.
- **H**offmann, Markus et al. 2020. "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor." *Cell* 181(2): 271-280.e8.
- **H**ou, Yixuan J. et al. 2020. "SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract." *Cell* 182(2): 429-446.e14. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420306759.
- **H**u, Ben, Hua Guo, Peng Zhou, and Zheng Li Shi. 2021. "Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19." *Nature Reviews Microbiology* 19(3): 141–54. http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7.
- **H**uang, Yingxiang et al. 2020. "Age-Dependent and Independent Symptoms and Comorbidities Predictive of COVID-19 Hospitalization (Preprint)." *medRxiv*: 2020.08.14.20170365. http://medrxiv.org/content/early/2020/08/16/2020.08.14.20170365.abstract.

-I-

- **I**accarino, Guido et al. 2020. "Gender Differences in Predictors of Intensive Care Units Admission among COVID-19 Patients: The Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension." *PloS one* 15(10): e0237297. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33022004.
- **I**vanisenko, Nikita V. et al. 2020. "The Role of Death Domain Proteins in Host Response upon SARS-CoV-2 Infection: Modulation of Programmed Cell Death and Translational Applications." *Cell Death Discovery* 6(1). http://dx.doi.org/10.1038/s41420-020-00331-w.

-J-

- **J**iabao Xu , Shizhe Zhao , Tieshan Teng , Abualgasim Elgaili Abdalla, Wan Zhu, and and Xiangqian Guo Longxiang Xie , , Yunlong Wang. 2020. "Systematic Comparison of Two

Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV."

- **J**ian-Min Jin,1,2 Peng Bai,1,2 Wei He,3 Fei Wu,2 Xiao-Fang Liu,1 De-Min Han,4 Shi Liu,2,* and Jin-Kui Yang5, *. 2020. "Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality." *Front Public Health.*
- **J**ian-Min Jin , Peng Bai , Wei He , Fei Wu , Xiao-Fang Liu , De-Min Han , Shi Liu, Jin-Kui Yang. 2020. "Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality." *Public Health* .
- **J**iang, Shibo, Lanying Du, and Zhengli Shi. 2020. "An Emerging Coronavirus Causing Pneumonia Outbreak in Wuhan, China: Calling for Developing Therapeutic and Prophylactic Strategies." *Emerging Microbes and Infections* 9(1): 275–77.

-K-

- **K**abrah, Saeed M, Ahmed M Kabrah, Arwa F Flemban, and Samer Abuzerr. 2020. "Systematic Review and Meta-Analysis of the Susceptibility of ABO Blood Group to COVID-19 Infection." (January).
- **K**adam, Swapnil B. et al. 2021. "SARS-CoV-2, the Pandemic Coronavirus: Molecular and Structural Insights." *Journal of Basic Microbiology* 61(3): 180–202.
- **K**ang, Sisi et al. 2020. "Crystal Structure of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein RNA Binding Domain Reveals Potential Unique Drug Targeting Sites." *Acta Pharmaceutica Sinica B* 10(7): 1228–38. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009.
- **K**awai, Taro, and Shizuo Akira. 2010. "Review The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity : Update on Toll-like Receptors." *Nature Publishing Group* 11(5): 373–84. http://dx.doi.org/10.1038/ni.1863.
- **K**ell, Alison M, and Michael Gale. 2020. "RIG-I in RNA Virus Recognition Alison." (January).
- **K**hanmohammadi, Shaghayegh, and Nima Rezaei. 2021. "Role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis of COVID-19." *Journal of medical virology* 93(5): 2735–39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33506952.
- **K**lang, Eyal et al. 2020. "Sex Differences in Age and Comorbidities for COVID-19 Mortality in Urban New York City." *SN comprehensive clinical medicine*: 1–4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838184.
- **K**lein, Steffen et al. 2020. "SARS-CoV-2 Structure and Replication Characterized by in Situ Cryo-Electron Tomography." *Nature Communications* 11(1): 1–10.

http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19619-7.

- **K**napp, Sylvia. 2013. “Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review.” *Gerontology* 59(2): 99–104.
- **K**noops, Kèvin et al. 2008. “SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum.” *PLoS Biology* 6(9): 1957–74.
- **K**ohio, Hinissan P., and Amy L. Adamson. 2013. “Glycolytic Control of Vacuolar-Type ATPase Activity: A Mechanism to Regulate Influenza Viral Infection.” *Virology* 444(1–2): 301–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.026.
- Kopel, Jonathan et al. 2020. “Racial and Gender-Based Differences in COVID-19.” *Frontiers in Public Health* 8. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00418/full.
- **K**rishna R, Chapman K, Ullah S. “Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” In , 15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/?report=printable.
- **K**uba, Keiji et al. 2005. “A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury.” *Nature Medicine* 11(8): 875–79.
- **K**uhn, J. H., W. Li, H. Choe, and M. Farzan. 2004. “Angiotensin-Converting Enzyme 2: A Functional Receptor for SARS Coronavirus.” *Cellular and Molecular Life Sciences* 61(21): 2738–43.

-L-

- **L**ai, Chih-cheng et al. 2020. “Extra-Respiratory Manifestations of COVID-19.” (January).
- **L**atz, Christopher A et al. 2020. “Blood Type and Outcomes in Patients with COVID-19.” *Annals of hematology* 99(9): 2113–18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32656591.
- **L**auer, Stephen A. et al. 2020a. “The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (CoVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.” *Annals of Internal Medicine* 172(9): 577–82.
- **L**echien, Jerome R. et al. 2020. “Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 277(8): 2251–61. https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1.
- **L**iang, Limei et al. 2020. “Three-Month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge.” *Journal of Korean Medical Science* 35(46): 1–15.
- **L**in, Lu et al. 2020. “Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection.” *Gut* 69(6): 997–1001.
- **L**ing, Yun et al. 2020. “Persistence and Clearance of Viral RNA in 2019 Novel Coronavirus

Disease Rehabilitation Patients." *Chinese medical journal* 133(9): 1039–43.

- **L**iu, Cuiwei et al. 2020. "COVID-19 in Cancer Patients: Risk, Clinical Features, and Management." *Cancer Biology and Medicine* 17(3): 519–27.
- **L**iu, Shuang, Yuxiang Zhi, and Sun Ying. 2020. "COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic." *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 59(1): 78–88.
- **L**ópez-Reyes, Alberto et al. 2020. "NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19." *Frontiers in Immunology* 11. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.570251/full.
- **L**u, Yiping et al. 2020. "Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-Based 3-Month Follow-up Study: A Brief Title: Cerebral Changes in COVID-19." *EClinicalMedicine* 25(2): 100484. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484.
- **L**ukiw, Walter J., Aileen Pogue, and James M. Hill. 2020. "SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain." *Cellular and Molecular Neurobiology* (0123456789). https://doi.org/10.1007/s10571-020-00947-7.

-M-

- **M**adewell, Zachary J et al. 2020. "NOTE: This Preprint Reports New Research That Has Not Been Certified by Peer Review and Should Not Be Used to Guide Clinical Practice. 1." *medRxiv* (165): 1–13.
- **M**artinod K, Wagner DD. 2014. "Thrombosis: Tangled up in NETs." (18)(123): 2768–76.
- **M**azzotta, F., and T. Troccoli. 2020. "Acute Acro-Ischemia in the Child at the Time of COVID-19." *European Journal of Pediatric Dermatology* 30(2): 71–74.
- **M**dkhana, Bushra et al. 2021. "Nucleic Acid-Sensing Pathways during Sars-Cov2 Infection: Expectations versus Reality." *Journal of Inflammation Research* 14: 199–216.
- **M**eo, S A, F A Rouq, F Suraya, and S Z Zaidi. 2016. "Association of ABO and Rh Blood Groups with Type 2 Diabetes Mellitus." *European review for medical and pharmacological sciences* 20(2): 237–42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6875891.
- **M**erdji, H, L Sattler S Cunat F Meziani, and J Helms. 2021. "Hémostase et COVID-19." 30.
- **M**inistère de la Santé. 2021. https://covid19.sante.gov.dz/carte/)https://covid19.cdta.dz/dashboard/production/index.php).
- **M**iotto, Mattia et al. 2021. "Does Blood Type Affect the COVID-19 Infection Pattern?" *PloS one* 16(5): e0251535. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33984040.
- **M**izumoto, Kenji, Katsushi Kagaya, Alexander Zarebski, and Gerardo Chowell. 2020.

"Estimating the Asymptomatic Proportion of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases on Board the Diamond Princess Cruise Ship, Yokohama, Japan, 2020." *Eurosurveillance* 25(10): 1–5.

- **M**origuchi, Takeshi et al. 2020. "Since January 2020 Elsevier Has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 Resource Centre Is Hosted on Elsevier Connect , the Company ' s Public News and Information ." (January).
- **M**ueller, Amber L, Maeve S Mcnamara, and David A Sinclair. 2020. "Why Does COVID-19 Disproportionately Affect Older People ?" 12(10): 9959–81.
- **M**ueller, Amber L, Maeve S McNamara, and David A Sinclair. 2020. "Why Does COVID-19 Disproportionately Affect Older People?" *Aging* 12(10): 9959–81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470948.

-N-

- **N**albandian, Ani et al. 2021. "Post-Acute COVID-19 Syndrome." *Nature medicine* 27(4): 601–15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33753937.
- **N**anshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan Wei 1 , Jia'an Xia 1 , Ting Yu 1 , Xinxin Zhang 7, Li Zhang. 2020. "Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A DescriptNanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan." *Lancet* 395(10223): 507–13.
- **N**egro, Francesco. 2020. "Is Antibody-Dependent Enhancement Playing a Role in COVID-19 Pathogenesis?" *Swiss Medical Weekly*. https://doi.emh.ch/smw.2020.20249.
- **N**euman, Benjamin W. et al. 2011. "A Structural Analysis of M Protein in Coronavirus Assembly and Morphology." *Journal of Structural Biology* 174(1): 11–22.
- **N**g, S W et al. 2011. "Nutrition Transition in the United Arab Emirates." *European journal of clinical nutrition* 65(12): 1328–37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772317.
- **N**ile, Shivraj Hariram et al. 2020. "COVID-19: Pathogenesis, Cytokine Storm and Therapeutic Potential of Interferons." *Cytokine and Growth Factor Reviews* 53: 66–70.

-O-

- **O**fford, Catherine. 2021. "Sex Differences in Immune Responses to Viral Infection." *the*

Scientist. https://www.the-scientist.com/features/sex-differences-in-immune-responses-to-viral-infection-68466.

- "**O**lder Adults." 2021. *Centers for disease controle and prévention*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html.
- **O**NS. 2019. "No Title." https://www.ons.dz/spip.php?rubrique44.
- **O**rtiz-prado, Esteban et al. 2020. "Clinical, Molecular, and Epidemiological Characterization of the SARS-CoV-2 Virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a Comprehensive Literature Review." *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 98(115094): 1–31.

-P-

- **P** Conti, A Younes. 2020. "Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 Affects Women Less than Men: Clinical Response to Viral Infection." *J Biol Regul Homeost Agents* . https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253888/.
- **P**ark, Annsea, and Akiko Iwasaki. 2020. "Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19." *Cell host & microbe* 27(6): 870–78. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008.
- **P**atricia THELLIEZ2020. "SARS-COV-2 : UN VIRUS DIABÉTOGÈNE ?" *vidal* https://www.vidal.fr/actualites/25781-sars-cov-2-un-virus-diabetogene.html.
- **P**enna, Claudia, Valentina Mercurio, Carlo G Tocchetti, and Pasquale Pagliaro. 2020. "Sex-Related Differences in COVID-19 Lethality." *British journal of pharmacology* 177(19): 4375–85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32698249.
- **P**ervushin, Konstantin et al. 2009. "Structure and Inhibition of the SARS Coronavirus Envelope Protein Ion Channel." *PLoS Pathogens* 5(7).
- **P**hoswa, Wendy N, and Olive P Khaliq. 2020. "Is Pregnancy a Risk Factor of COVID-19?" *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 252: 605–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32620513.
- **P**ichlmair, Andreas et al. 2009. "Activation of MDA5 Requires Higher-Order RNA Structures Generated during Virus Infection ▯." 83(20): 10761–69.
- **P**ierce, Carl A et al. 2019. "Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Pediatric and Adult Patients."
- **P**ractice, Clinical. 2020. "Mild or Moderate Covid-19." : 1757–66.
- **P**romislow, Daniel E L. 2020. "A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality" ed. Rozalyn Anderson. *The Journals of Gerontology: Series A* 75(9): e30–33.

https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/75/9/e30/5821089.

- **P**ublic Health Ontario. 2021. "COVID-19 – What We Know So Far About… Immunity." : 1–14. https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2021/02/wwksf-herd-immunity.pdf?la=en.

-R-

- **R**ai, Deependra Kumar, Priya Sharma, and Rahul Kumar. 2021. "Post Covid 19 Pulmonary Fibrosis. Is It Real Threat?" *The Indian journal of tuberculosis* 68(3): 330–33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34099197.
- **R**amanathan, Kollengode et al. 2020a. "Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China." *The Lancet* 395(January): 497–506.
- **R**amanathan et al.2020b. "Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding." *The Lancet* 2020(January): 19–21.
- **R**ecalcati, S. 2020. "Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34(5): e212–13.
- "**R**épartition Des Infections Liées Au Coronavirus Par Âge En France 20 Mars 2020." *Statista Research Department,*. https://fr.statista.com/statistiques/1102124/infections-coronavirus-age-france/#statisticContainer.
- **R**eview, Clinical. 2020. "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review." 2019.
- **R**oberts, Anna Teresa et al. 2021. "Reinfection of SARS-CoV-2–Analysis of 23 Cases from the Literature." *Infectious Diseases* 53(7): 479–85. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1905174.
- **R**odriguez-Morales, Alfonso J. et al. 2020. "History Is Repeating Itself: Probable Zoonotic Spillover as the Cause of the 2019 Novel Coronavirus Epidemic." *Infezioni in Medicina* 28(1): 3–5.
- **R**osen, Raphael J. 2020. "Thrombotic Complications in Critically Ill Patients with COVID 19." *Thrombosis research* 191(January): 56.
- **R**ubin, Rita. 2020. "As Their Numbers Grow, COVID-19 'Long Haulers' Stump Experts." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 324(14): 1381–83.

-S-

- **S**anyal, Sumana. 2020. “How SARS-CoV-2 (COVID-19) Spreads within Infected Hosts - What We Know so Far.” *Emerging topics in life sciences* 4(4): 371–78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33269805.
- **S**anyaolu, Adekunle et al. 2020. “Comorbidity and Its Impact on Patients with COVID-19.” *SN comprehensive clinical medicine*: 1–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838147.
- **S**choeman, Dewald, and Burtram C. Fielding. 2019. “Coronavirus Envelope Protein: Current Knowledge.” *Virology Journal* 16(1): 1–22.
- **S**chön, Michael P. et al. 2020. “COVID-19 and Immunological Regulations – from Basic and Translational Aspects to Clinical Implications.” *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 18(8): 795–807.
- **S**chönrich, Günther, and Martin J. Raftery. 2016. “Neutrophil Extracellular Traps Go Viral.” *Frontiers in Immunology* 7(SEP): 11–14.
- **S**enanayake, Preenie De S. et al. 2007. “Angiotensin II and Its Receptor Subtypes in the Human Retina.” *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 48(7): 3301–11.
- **S**eyedAlinaghi, SeyedAhmad et al. 2020. “Reinfection Risk of Novel Coronavirus (CoVID-19): A Systematic review of Current Evidence.” *World Journal of Virology* 9(5): 79–90.
- **S**harma, Garima, Annabelle Santos Volgman, and Erin D. Michos. 2020. “Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic.” *JACC: Case Reports* 2(9): 1407–10. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666084920304332.
- **S**imani, Leila et al. 2021. “Prevalence and Correlates of Chronic Fatigue Syndrome and Post-Traumatic Stress Disorder after the Outbreak of the COVID-19.” *Journal of NeuroVirology* 27(1): 154–59. https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1.
- “**S**ince January 2020 Elsevier Has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 Resource Centre Is Hosted on Elsevier Connect , the Company ’ s Public News and Information .” 2020. (January).
- **S**iyuan Yang, 1, 1 Mingxi Hua, 2, 3, 1 Xinzhe Liu, 2, 3 Chunjing Du, 4 Lin Pu, 4 Pan Xiang, 4 Linghang Wang, 5, ∗ and Jingyuan Liu4. 2020a. “An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time.” *Ann Oncol* (January): 19–21.
- **S**ras-cov-, Le. 2020. “Rapport Sur l ’ Étude de Séroprévalence de La COVID-19 En Date Du 19 Août 2020.”
- **S**tephen A. Lauer, MS, PhD*, Kyra H. Grantz, BA*, Qifang Bi, MHS, Forrest K. Jones, MPH, Qulu Zheng, MHS, Hannah R. Meredith, PhD, Andrew S. Azman, PhD, Nicholas G. Reich,

PhD, Justin Lessler, PhD. “The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.” *Annals of Internal Medicine*. https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/M20-0504.

- **S**tertz, Silke et al. 2007. “The Intracellular Sites of Early Replication and Budding of SARS-Coronavirus.” *Virology* 361(2): 304–15.
- **S**tokes, Erin K. et al. 2020. “Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020.” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69(24): 759–65.
- **S**uchonwanit, Poonkiat, Kanchana Leerunyakul, and Chaninan Kositkuljorn. 2020. “Cutaneous Manifestations in COVID-19: Lessons Learned from Current Evidence.” *Journal of the American Academy of Dermatology* 83(1): e57–60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339706.
- **S**upinda Bunyavanich, MD, MPH, corresponding author1 Anh Do, PhD, 2 and Alfin Vicencio, MD1. “Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults.” *jama*.

-T-

- **T**aboada, Manuel et al. 2021. “Post-COVID-19 Functional Status Six-Months after Hospitalization.” *The Journal of infection* 82(4): e31–33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33373650.
- **T**akahashi, Takehiro, and Akiko Iwasaki. 2021. “Sex Differences in Immune Responses.” *Science* 371(6527): 347–48. https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe7199.
- **T**akeuchi, Osamu, and Shizuo Akira. 2008. “MDA5 / RIG-I and Virus Recognition.” : 17–22.
- **T**ang, Daolin, Paul Comish, and Rui Kang. 2020. “The Hallmarks of COVID-19 Disease” ed. Tom C. Hobman. *PLOS Pathogens* 16(5): e1008536. https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1008536.
- **T**anonaka, Kouichi, and Tetsuro Marunouchi. 2016. “Angiotensin-Converting Enzyme 2.” *Folia Pharmacologica Japonica* 147(2): 120–21.
- **T**ay, Matthew Zirui et al. 2020. “The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention.” *Nature Reviews Immunology* 20(6): 363–74.
- **T**euwen, Laure Anne, Vincent Geldhof, Alessandra Pasut, and Peter Carmeliet. 2020. “COVID-19: The Vasculature Unleashed.” *Nature Reviews Immunology* 20(7): 389–91. http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0.
- “**T**he Sex, Gender and COVID-19 Project.” *globalhealth5050*.

https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/.

- **T**otura, Allison L, and Ralph S Baric. 2020. “Since January 2020 Elsevier Has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 Resource Centre Is Hosted on Elsevier Connect , the Company ’ s Public News and Information .” (January).
- **T**rigo, Javier et al. 2020. “Factors Associated with the Presence of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients and Impact on Prognosis: A Retrospective Cohort Study.” *The journal of headache and pain* 21(1): 94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32727345.
- **T**u Haitao, MBBS; Jane V. Vermunt, MBChB, MSc; Jithma Abeykoon, MD; Ranine Ghamrawi, MD; Madugodaralalage Gunaratne, MBBS; Muthuvel Jayachandran, PhD; Kavita Narang, MD; Santosh Parashuram, MD; Sonja Suvakov, MD, PhD; and Vesna D. Garovic, DMD, PhD. 2020. “COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers.” (January).
- **T**ukiainen, Taru et al. 2018. “Landscape of X Chromosome Inactivation across Human Tissues Taru.” 550(7675): 244–48.

-U-

- **U**ygun, Özge et al. 2020. “Headache Characteristics in COVID-19 Pandemic-a Survey Study.” *The journal of headache and pain* 21(1): 121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33050880.

-V-

- **V**’kovski, Philip et al. 2021. “Coronavirus Biology and Replication: Implications for SARS-CoV-2.” *Nature reviews. Microbiology* 19(3): 155–70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33116300.
- **V**asques-Monteiro, Isabela Macedo Lopes, and Vanessa Souza-Mello. 2021. “Coronavirus Disease 2019 Severity in Obesity: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Spotlight.” *World journal of gastroenterology* 27(16): 1738–50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33967554.
- **V**ellas, C, P Delobel, P de Souto Barreto, and J Izopet. 2020. “COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective.” *The journal of nutrition, health & aging* 24(7): 685–91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32744561.
- **V**ignera, Sandro et al. 2020. “Sex-Specific SARS-CoV2 Mortality: Among Hormone-Modulated Ace2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D.” *International Journal of Molecular Sciences* 21(8): 5–10.

-W-

- **W**ager, Maret G. Taraber and Jan F. Stevens. 2011. "Neutrophil Extracellular Traps Promote Deep Vein Thrombosis in Mice A." *Bone* 23(1): 1–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf.
- **W**agner, Jürgen et al. 1996. "Demonstration of Renin MRNA, Angiotensinogen MRNA, and Angiotensin Converting Enzyme MRNA Expression in the Human Eye: Evidence for an Intraocular Renin-Angiotensin System." *British Journal of Ophthalmology* 80(2): 159–63.
- **W**an, Yushun et al. 2020. "Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus." *Journal of Virology* 94(7): 1–9.
- **W**ang, Chengdi et al. 2021. "COVID-19 in Early 2021: Current Status and Looking Forward." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6(1). http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00527-1.
- **W**ang, Manli et al. 2020. "Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-NCoV) in Vitro." *Cell Research* 30(3): 269–71.
- **W**athelet, Marc G, Melissa Orr, Matthew B Frieman, and Ralph S Baric. 2007. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Evades Antiviral Signaling: Role of Nsp1 and Rational Design of an Attenuated Strain." *Journal of virology* 81(21): 11620–33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715225.
- **W**eiss, Susan R., and Sonia Navas-Martin. 2005. "Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 69(4): 635–64.
- **W**eyhern von, Claus Hann, Ines Kaufmann, Frauke Neff, and Marcus Kremer. 2020. "Early Evidence of Pronounced Brain Involvement in Fatal COVID-19 Outcomes." *The Lancet* 395(10241): e109. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31282-4.
- **W**iersinga, W. Joost et al. 2020. "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 324(8): 782–93.
- **W**u, Shang Chuen et al. 2021. "The SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Preferentially Recognizes Blood Group A." *Blood Advances* 5(5): 1305–9.
- **W**u, Yeshun et al. 2020. "Since January 2020 Elsevier Has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 .

The COVID-19 Resource Centre Is Hosted on Elsevier Connect , the Company ' s Public News and Information ." (January).

-X-

- **X**ie, Xingzhi. 2020. "Chest CT for Typical 2019-NCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing." *Journal of Clinical Microbiology* 58(April): 1–5. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104384%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30315-5%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.001%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.004%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.019%0Ahttps://doi.org/10.1080/1.
- **X**u, Hao et al. 2020. "High Expression of ACE2 Receptor of 2019-NCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa." *International Journal of Oral Science* 12(1): 1–5. http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.
- **X**u, Zhe et al. 2020. "Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome." *The Lancet Respiratory Medicine* 8(4): 420–22. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

-Y-

- **Y**a'qoub, Lina, Islam Y Elgendy, and Carl J Pepine. 2021. "Sex and Gender Differences in COVID-19: More to Be Learned!" *American heart journal plus : cardiology research and practice* 3: 100011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34169297.
- **Y**anai, Hidekatsu, and Hiroshi Yoshida. 2019. "Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives." *International journal of molecular sciences* 20(5). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30857216.
- **Y**ang, Jun, Jiahui Hu, and Chunyan Zhu. 2021. "Obesity Aggravates COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Medical Virology* 93(1): 257–61. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26237.
- **Y**ang, Ming. 2020. "Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-NCoV Infection." *SSRN Electronic Journal*.
- **Y**ang, Ming, and Ching Lung Lai. 2020. "SARS-CoV-2 Infection : Can Ferroptosis Be a Potential Treatment Target for Multiple Organ Involvement ?" *Cell Death Discovery*. http://dx.doi.org/10.1038/s41420-020-00369-w.

- **Y**eoh, Yun Kit et al. 2021. “Gut Microbiota Composition Reflects Disease Severity and Dysfunctional Immune Responses in Patients with COVID-19.” *Gut* 70(4): 698–706.
- **Y**ong, Shin Jie. 2021. “Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis.” *ACS Chemical Neuroscience* 12(4): 573–80.
- **Y**ong, Shin Jie, Tommy Tong, Jactty Chew, and Wei Ling Lim. 2020. “Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential.” *Frontiers in Neuroscience* 13(January).
- **Y**uen, Chun-kit et al. 2020. “Antagonists.” 9.

-Z-

- **Z**ahra Chenaoui. “L’Algérie Se Mobilise Face Aux Trois Cas de Covid-19.” *le monde afrique*. https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/03/03/l-algerie-se-mobilise-face-aux-trois-cas-de-covid-19_6031670_3212.html.
- **Z**aidi, Fatima Zia, Abdul Rehman Zia Zaidi, Syed Maaz Abdullah, and Syed Ziauddin Ahmed Zaidi. 2020. “COVID-19 and the ABO Blood Group Connection.” *Transfusion and Apheresis Science* 59(5): 102838. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473050220301415.
- **Z**hang, Jing Cheng, Sai Bin Wang, and Ya Dong Xue. 2020. “Fecal Specimen Diagnosis 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia.” *Journal of Medical Virology* 92(6): 680–82.
- **Z**hang, Zhen et al. 2018. “PI3K/Akt and HIF‐1 Signaling Pathway in Hypoxia‐ischemia (Review).” *Molecular medicine reports* 18(4): 3547–54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106145.
- **Z**hao, Chunyuan, and Wei Zhao. 2020. “NLRP3 Inflammasome — A Key Player in Antiviral Responses.” 11(February): 1–8.
- **Z**hao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. 2020. “Expression Profiling of ACE2, the Putative Receptor of Wuhan 2019-nCov.” *BioRxiv*.
- **Z**hao, Yu et al. 2020. “Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 202(5): 756–59.
- **Z**hu, Na et al. 2020. “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.” *New England Journal of Medicine* 382(8): 727–33.
- **Z**ietz, Michael, Jason Zucker, and Nicholas P Tatonetti. 2020a. “Associations between Blood Type and COVID-19 Infection, Intubation, and Death.” *Nature communications* 11(1): 5761. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33188185.

Annexe

QUESTIONNAIRE : annexe 01

Données clinique :

Nom :……..Prénom :…….. Matricule :……..

Adresse de patient :……. Numéro de téléphone :…….

Sexe : H ☐ F ☐

Date de naissance :…. /…/…….. Âge :…..

Date de 1 symptômes :…/…/……

Date d'hospitalisation :…. /…/……

1/Symptômes du patient :

Fièvre ☐ toux ☐ Dyspnée ☐

céphalée ☐ asthénie ☐ Anosmie ☐

douleur musculaire ☐

2/Conditions sous-jacents et comorbidités : grossesse ☐

Diabète ☐

Maladies cardiovasculaires ☐

HTA ☐

Maladies de foie ☐

Maladies neurologique ou neuromusculaire chronique ☐

Post partume ☐

Immunodépression ☐

Maladies chronique des poumons ☐

Maladies rénales ☐

Cancer ☐

Autres :…

3/Hospitalisation :

Le patient a-t-il été ventilé : non ☐ oui ☐

Traité par chloroquine : oui ☐ non ☐

Prélèvement : oui ☐ non ☐

Date de prélèvement :…../…./…….

Type de prélèvement : sérologie

TDM thoracique : oui non ☐ ☐

Pourcentage de images scannographiques :..%

4/Résultat du laboratoire :

Positif ☐ négatif ☐

Si positif : IgG ☐ IgM ☐

Date de réception des résultats :…. /…./……..

Date d'édition des résultats :…. /…. /…….

5/Evolution clinique du patient :

Evolution : guérison ☐ avec complication ☐ décès ☐

Date de décès ou de sortie de l'hôpital ……./…../…….

QUESTIONNAIRE : annexe 02

Données clinique :

Nom :……..Prénom :……..

Matricule :……..

1/Groupage sanguin ABO

A+ ☐ O+ ☐

A- ☐ O- ☐

B+ ☐ AB+ ☐

B- ☐ AB- ☐

2/ Les complications due a une infection par covid- 19:……..

3/La réinfection après 6 mois : oui☐ non ☐

4/Mode d'hygiène de vie : fumeur ☐

Obèse ☐

Sur poids ☐

5/TDM thoracique : oui ☐ non ☐

6/résultat de TDM : minime ☐ sévère ☐

Modéré ☐ absence de lésion ☐