



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEM

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

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et immunologie W04144100



Mémoire

Présentée par

BOUZIT LATEFA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Immunologie

Soutenu le : 15 juillet 2021

Thème

Evaluation pondérale des protéines monocytaires au cours de l'infection par SARS-CoV2

Le jury :

Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Dr. Marwa MILIANI	Maître de conférences B	Université de Tlemcen	Examinatrice
Dr. Wafa NOURI	Maître de conférences B	Université de Tlemcen	Encadrante



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEM

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

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et immunologie W04144100



Mémoire

Présentée par

BOUZIT LATEFA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Immunologie

Soutenu le : 15 juillet 2021

Thème

Evaluation pondérale des protéines monocytaires dans au cours de l'infection par SARS-CoV2

Le jury :

Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Dr. Marwa MILIANI	Maître de conférences B	Université de Tlemcen	Examinatrice
Dr. Wafa NOURI	Maître de conférences B	Université de Tlemcen	Encadrante

Résumé

Introduction : Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN qui provoque actuellement une nouvelle pneumonie virale hautement infectieuse et pathogène. L'entrée de ce virus stimule les cellules de l'immunité innée, y compris les monocytes. Ces derniers exercent plusieurs fonctions effectrices distinctes grâce à leur hétérogénéité. Les protéines cellulaires interviennent dans plusieurs processus. L'évaluation de leurs niveaux cellulaires pourrait indiquer l'activité des monocytes en réponse à des infections virales.

Objectif : l'objectif de cette étude est de déterminer les niveaux protéiques monocytaires au cours de l'infection à SARS-CoV 2.

Matériels et méthodes : Les monocytes ont été isolés à partir de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) de donateurs volontaires sains. Ces cellules ont été infectées par le virus SARS-CoV-2 inactivé. Après incubation, les monocytes ont été lysés et la concentration intracellulaire des protéines a été déterminée.

Conclusion : Cette étude pourrait ouvrir de nouvelles pistes dans le développement d'une nouvelle génération de vaccin contre le SARS-CoV-2.

Mots clés : SARS-CoV-2, monocyte, protéines.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 is an RNA virus that is currently causing novel, highly infectious and pathogenic viral pneumonia. Entry of this virus stimulates innate immunity cells, including monocytes. The latter exercise several distinct effector functions thanks to their heterogeneity. Cellular proteins are involved in several processes. Assessment of their cellular levels could indicate the activity of the immunity induced by monocytes in response to viral infections.

Objective: The aim of this study is to determine monocytic protein levels by SARS-CoV2 infection.

Materials and methods: Monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy volunteer donors. These cells were infected with the inactivated SARS-CoV-2 virus. After incubation, the monocytes were lysed and the intracellular protein concentration was determined.

Conclusion: This study could open up new avenues in the development of a new generation of vaccine against SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, monocyte, proteins.

ملخص

مقدمة: SARS-CoV-2 هو فيروس RNA يسبب حاليًا الالتهاب الرئوي الفيروسي الجديد، شديد العدوى والممرض. يحفز دخول هذا الفيروس خلايا المناعة الفطرية، بما في ذلك الخلايا الوحيدة. تمارس الأخيرة العديد من وظائف المستجيب المتميزة بفضل عدم تجانسها. تشارك البروتينات الخلوية في العديد من العمليات. يمكن أن يشير تقييم مستوياتها الخلوية إلى نشاط المناعة التي تحثها الخلايا الوحيدة استجابةً للعدوى الفيروسية.

الهدف: الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مستويات بروتينات الخلايا الأحادية التي تسببها عدوى SARS-CoV2. المواد والأساليب: تم عزل وحيدات من الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي (PBMCs) للمتبرعين المتطوعين الأصحاء. أصيبت هذه الخلايا بفيروس SARS-CoV-2 المعطل. بعد الحضانة، تم تفكيك الخلايا الوحيدة وتحديد تركيز البروتين داخل الخلايا.

الخلاصة: يمكن أن تفتح هذه الدراسة طرقًا جديدة لتطوير جيل جديد من اللقاح ضد السارس-2-CoV.

الكلمات المفتاحية: SARS-CoV-2، وحيدات ، بروتينات.

Avant-propos

Je remercie tout d'abord Allah le tout puissant de m'avoir guidé, et donné la foi et le courage pour accomplir ce travail.

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliqué et d'Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

A l'issue de ce travail, je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à Professeur Mourad ARIBI pour son aide, sa disponibilité, son dynamisme et ses précieux conseils malgré les responsabilités.

Je tiens à remercier vivement mon encadreur Madame NOUARI Wafa, Maître de Conférences classe B, Université de Tlemcen de m'avoir donnée la chance de travailler sous ses ailes et de m'assurer une excellente formation. Merci du fond du cœur.

Je tiens à remercier les membres du jury, Pr ARIBI Mourad et Mm MILIANI Marwa d'avoir accepté d'examiner ce travail.

J'exprime également ma sincère reconnaissance à toute l'équipe du Laboratoire BIOMOLIM pour leur aide, ainsi toutes les informations et les avantages donnés durant la formation de Master.

J'exprime ma gratitude à Madame MESSALI Rabia pour son temps ainsi pour ses précieux conseils malgré son état de santé.

Je remercie tous mes amies et collègues de la spécialité Immunologie pour le soutien et les encouragements.

Je dédie ce travail à ma mère, mes sœurs Fatema Zohra et Wafaa, mes nièces Ihsen et Douaa qui m'ont soutenu et cru en moi jusqu'au bout, à la mémoire de mon père avec le triste regret de ne pouvoir partager ce moment en sa compagnie.

Ainsi à toute ma famille qui ont su me soulager avec les mots qu'il faut.

Je remercie mes amies et toutes les personnes que j'estime & Toutes les personnes qui m'ont aidé...

Résumé	III
Abstract	IV
ملخص	V
Avant-propos	VI
Table des matières	VII
Liste des figures	IX
Liste des abréviations	X
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	2
1.1. COVID-19	2
1.1.1. Nomenclature	2
1.1.2. Classification	2
1.1.3. Historique	2
1.1.4. Hôtes et réservoirs	3
1.1.5. Mode de transmission	3
1.1.6. Caractéristiques	4
1.1.6.1. Caractéristiques génétiques	4
1.1.6.2. Caractéristiques structurales	5
1.1.7. Réplication virale du SARS-CoV-2	6
1.1.8. Aspects cliniques et pathologiques	7
1.1.9. Diagnostic du COVID-19	8
1.1.10. Aspect thérapeutique	8
1.2. Monocyte	9
1.2.1. Historique	9
1.2.2. Développement	9
1.2.3. Hétérogénéité	11
1.2.3.1. Monocytes classiques	11
1.2.3.2. Monocytes intermédiaires	12
1.2.3.3. Monocytes non-classiques	12
1.2.4. Fonctions	12
1.2.5. Monocyte et COVID-19	13
1.3. Problématique et Objectif	14
1.3.1. Problématique	14
1.3.2. Objectif	14
1.3.3. But	14
Chapitre 3. Résultats	18

Table des matières

Chapitre 4. Discussion	19
Chapitre 5. Conclusion et perspective	20
Chapitre 6. Références bibliographiques	21

Liste des figures

Figure 1.1 :	Organisation génomique du SARS-CoV-2	4
Figure 1.2 :	Morphologie du SRAS-CoV-2	5
Figure 1.3 :	Le mécanisme de réplication virale du SARS-CoV-2 dans la cellule	6
Figure 1.4 :	La lignée des monocytes	10
Figure 1.5 :	La circulation des monocytes	11

Liste des abréviations

2019-nCov : Le nouveau coronavirus 2019

A

ACE-2 : Enzyme-2 de conversion de l'angiotensine

C

CCR2 : CC-chemokine receptor 2

CMH : Le complexe majeur d'histocompatibilité

CMP : Progéniteur myéloïde commun

CoV : Coronavirus

COVID19 : Coronavirus Disease appeared in 2019

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CX3CR1 : Le récepteur 1 de la chimiokine motif C-X3-C

D

DC : Cellules dendritiques

E

E : Enveloppe

F

FBS : Sérum bovin foetal

FCS : Foetal Calf Serum

G

GMP : Progéniteur de granulocytes / macrophages

H

HCoV : Coronavirus humains

HLA-DR : HLA-DR - antigène leucocytaire humain, sous-région DR

I

ICTV : Le Comité international de taxonomie des virus

IFN : Interférons

Listes des abréviations

K

Kbs : Kilobases

L

LPS : Lipopolysaccharide

M

M : Membrane

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MDP : Progéniteur de macrophages / DC

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

MPP : Progéniteurs multipotents

MPS : Système de phagocytose mononucléaire

N

N : Nucléocapside

Nm : Nanomètres

Nsps : Protéines non structurales

O

OC43 : Organ Culture 43

OMS : *Organisation mondiale de la Santé*

ORF : *Open Reading Frame*

P

PAMPs : Pathogen associated molecular patterns

PBMC : Cellules mononucléées du sang périphérique

PMN : Polymorphonuclear neutrophils

Pp1ab : Polyprotéines 1 ab

PRR : Pattern recognition receptor

R

RDB : RNA-Binding Domain

Listes des abréviations

RdRp : ARN polymérase dépendante de l'ARN

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

S

S : Spike

SRAS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

SRAS-Cov2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

T

TLR : Toll-Like Receptor

TMPRSS2 : Transmembrane Serine Protease 2

TNF α : Tumor necrosis factor α

α -CoV : Alphacoronavirus

β -CoV : Betacoronavirus

γ -CoV : Gammacoronavirus

δ -CoV : Deltacoronavirus

Introduction

Introduction

Depuis fin décembre 2019, la ville chinoise de Wuhan a signalé une nouvelle pneumonie virale hautement infectieuse et pathogène causée par un agent microbien provisoirement appelé nouveau coronavirus 2019 (Lu et al. 2020), qui se propage à l'échelle nationale et internationale (Li et al. 2020). Cette épidémie a provoqué une pandémie mondiale qui a entraîné une énorme perte de vie dans le monde (Shereen et al. 2020), ce qui a conduit à des programmes de prévention stricts (Luo et al. 2020).

Il est à noter que les protéines assurent une multitude de fonctions au sein de la cellule, y compris des fonctions cellulaires, définissant le rôle de la protéine dans la cellule, et les fonctions biochimiques qui décrivent l'activité des protéines au niveau moléculaire. La détermination de leurs niveaux cellulaires pourrait être considérée comme un marqueur d'évaluation de l'activation des monocytes au cours des infections virales, notamment par SARS-COV2.

Dans cette d'ordre d'idée, l'objectif de cette étude est de déterminer les niveaux protéiques monocytaires induits par l'infection à SARS-CoV2.

Chapitre 1. Revue de la littérature

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1. COVID-19

1.1.1. Nomenclature

La désignation du nom coronavirus (CoV) était basée sur leur morphologie en tant que virus globulaire avec une coquille centrale et des projections de surface similaires à la couronne solaire (latin: corona = couronne) (Velavan & Meyer 2020).

Le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCov) est le nom initial que les chercheurs chinois ont donné à ce virus. Après, en se basant la relation phylogénétique avec les virus Corona, ce virus a été renommé sous son nom actuel, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (Shu & McCauley 2017), par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV), et la maladie a été nommée COVID19 (Cui et al. 2019; Lai et al. 2020).

1.1.2. Classification

Les CoV appartiennent à la sous-famille des *Orthocoronavirinae*, à la famille des *Coronaviridae* et à l'ordre des Nidovirales. Selon les structures génomiques et les analyses phylogénétiques, les CoV peuvent être divisés en quatre genres Alphacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) et Deltacoronavirus (δ -CoV) (Cui et al. 2019). Le SARS-CoV-2 fait partie du sous-genre Sarbecovirus du genre β -CoV (Zhu et al. 2020).

1.1.3. Historique

Les CoV sont connus depuis longtemps en médecine vétérinaire (Decaro & Lorusso 2020). On pensait que ces virus n'infectaient que les animaux (Ezzikouri et al. 2020). Jusqu'en 1966, lorsque Tyrrell et Bynoe ont découvert pour la première fois des coronavirus humains (HCoV) (Tyrrell & Bynoe 1966) qui sont à l'origine du rhume hivernal courant, avec un taux de mortalité estimé entre 0,5% et 1,5% (Devaux et al. 2020). À ce jour, sept HCoV ont été identifiés (Chan, Kok, et al. 2020). Les HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1 provoquent des maladies respiratoires légères (Zumla et al. 2016; Channappanavar et al. 2014). Alors que les trois nouveaux CoV : le syndrome respiratoire aigu sévère CoV (SRAS-CoV), le syndrome respiratoire du Moyen-Orient CoV (MERS-CoV) et le SRAS-CoV-2 provoquent des maladies graves pulmonaires (pneumonie) (Cheng et al. 2007; Chan et al. 2015; Huang et al. 2020).

Chapitre 1. Revue de la littérature

Récemment, à la fin de 2019, on a été témoin d'une pandémie mondiale, c'est une nouvelle épidémie de coronavirus appelée SARS-CoV-2 qui est apparue à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, et qui a tué plus de dix à huit cents et infecté plus de soixante-dix mille personnes dans les cinquante premiers jours de l'épidémie (Shereen et al. 2020; Zhou et al. 2020). Il a infecté environ 120000 personnes avec un taux de mortalité de 2,9%, provenant de 109 pays, ce qui oblige le Comité d'urgence de l'OMS à déclarer une urgence sanitaire mondiale le 30 janvier 2020 (Huang et al. 2020; Munster et al. 2020; Velavan & Meyer 2020). Le 17 février 2020 ce virus a été importé pour la première fois en Algérie par un ressortissant italien qui a été confirmé atteint du COVID19 le 25 février (Rouabah et al. 2020), Le 20 avril 2020, l'Algérie était classée 55e au monde et quatrième pays le plus touché en Afrique avec 2718 cas positifs (Lounis 2020).

1.1.4. Hôtes et réservoirs

Les principaux réservoirs du coronavirus comprennent les chauves-souris et les oiseaux (Amoroso et al. 2020). On se concentre sur les chauves-souris, en tant qu'hôtes connus pour une variété de virus zoonotiques. Il abrite également la majorité des souches de CoV connues dans le monde, y compris les β -CoV (Anthony et al. 2017).

L'analyse génomique a montré que le SRAS-CoV-2 est relativement associé à une identité de 88% de deux virus corona du (SRAS) dérivés de chauves-souris, chauve-souris-SL-CoVZC45 et chauves-souris-SL-CoVZXC21, collectée en 2018 à Zhoushan, Chine orientale (Lu et al. 2020). Les chauves-souris pourraient donc être le principal réservoir de ce virus avant de le transmettre à l'homme (Shereen et al. 2020).

Bien que l'hôte intermédiaire soit inconnu (Zhou et al. 2020), il est suggéré qu'il y a un animal vendu sur le marché de fruits de mer à Wuhan qui peut être un hôte intermédiaire facilitant l'émergence du virus chez l'homme (Lu et al. 2020).

1.1.5. Mode de transmission

La principale mode de transmission du virus d'un animal à l'homme est la consommation d'animaux infectés comme source de nourriture. Ce virus est transmis à des personnes en bonne santé immédiatement après un contact étroit avec une personne infectée (Shereen et al. 2020). Il a été démontré que le taux de transmission

Chapitre 1. Revue de la littérature

du SRAS-CoV-2 est plus élevé que celui du SRAS-CoV (Shereen et al. 2020). Il peut être transmis d'une personne à l'autre par des gouttelettes respiratoires lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue et vomit. Sa transmission est assurée par des porteurs pré-symptomatiques et asymptomatiques qui semblent être un facteur important de transmission (Qian et al. 2020).

1.1.6. Caractéristiques

1.1.6.1. Caractéristiques génétiques

Les coronavirus varient en taille de 65 à 125 nanomètres (nm) de diamètre et en tant que matière nucléaire. Ils contiennent de l'ARN simple brin de 26 à 32 kilobases (kbs) de longueur (Shereen et al. 2020).

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de sens positif, encapsulé, non fragmenté, dont le génome varie de 29891 à 29903 nucléotides de longueur, et contient 14 ORF codant pour 27 protéines (Wu, Peng, et al. 2020). Au niveau d'extrémité 5' du génome, les gènes orf1ab et orf1a codent respectivement pour les protéines pp1ab et pp1a, ainsi que 15 protéines non structurales (nsps), dont nsp1 à nsp10 et nsp12 à nsp16 (Wu, Peng, et al. 2020). Pour l'extrémité 3' du génome, elle est constituée de huit protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14) et de quatre protéines structurales (Wu, Peng, et al. 2020). Qui sont codés par quatre gènes structurels, la pointe (S spike), l'enveloppe (E), les gènes membranaires (M) et les gènes de nucléocapside (N) (Figure 1.1) (Wu, Peng, et al. 2020; Lu et al. 2020; Chen, Liu, et al. 2020).

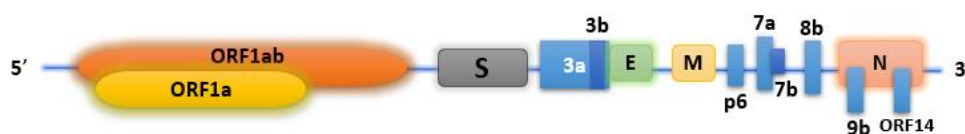


Figure 1.1. Organisation génomique du SARS-CoV-2 (adapté de Wu, Peng, et al. 2020). Le génome de SARS-CoV-2 code pour deux grands gènes, les gènes ORF1ab et ORF1a, les gènes structurels codent pour les protéines structurales, (S, E, M et N), les gènes accessoires indiqués en bleu. ORF, *Open Reading Frame* ; S, Spike ; E, enveloppe ; M, membrane ; N, nucléocapside.

Dans la plupart des coronavirus, il existe deux facteurs qui surviennent couramment lors de la réplication de l'ARN : l'accumulation de mutations ponctuelles (une mutation par cycle de réplication) en raison de la faible résolution de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp), ainsi que des événements de recombinaison homologue et hétérologue (Decaro & Lorusso 2020; Amer 2018). Ceci leur donne, les

Chapitre 1. Revue de la littérature

capacités de modifier les tissus tropicaux, de franchir les barrières d'espèces, de s'adapter à de nouvelles niches écologiques, et de favoriser l'émergence de nouvelles propriétés biologiques (Decaro & Lorusso 2020). Ce qui explique la distinction génétique de SRAS-CoV-2 du SRAS -CoV (79,6% d'identité) et du MERS-CoV (identité 51,8%) (Zhou et al. 2020).

1.1.6.2. Caractéristiques structurales

Le SRAS-CoV-2 contient la structure typique du coronavirus avec des protéines (S, E, M et N) (Figure 1. 2) (Wu, Zhao, et al. 2020).

La protéine N se situe à l'intérieur de la capsid, elle recouvre le génome de l'ARN viral et joue un rôle fondamental dans sa reproduction et sa réplication. Elle permet au virus de transformer les cellules humaines en usines à virus (Boopathi et al. 2020).

La protéine S se compose de trois chaînes identiques de 1273 acides aminés, partagés par deux sous-unités S1 et S2, (Boopathi et al. 2020). Cette protéine est responsable de la liaison du virus et de l'entrée dans les cellules hôtes. Le domaine de liaison au récepteur (RBD) est faiblement lié au virus, de sorte que le virus peut infecter plusieurs hôtes (Raj et al. 2013).

La protéine M est la plus courante en surface qui est un régulateur central de la synthèse du coronavirus (Kirchdoerfer et al. 2016).

Enfin, La protéine E, une petite protéine membranaire composée de 76 à 109 acides aminés, a un rôle important dans la synthèse du virus, la perméabilité de la membrane de la cellule hôte et l'interaction du virus avec la cellule hôte (Gupta et al. 2021).

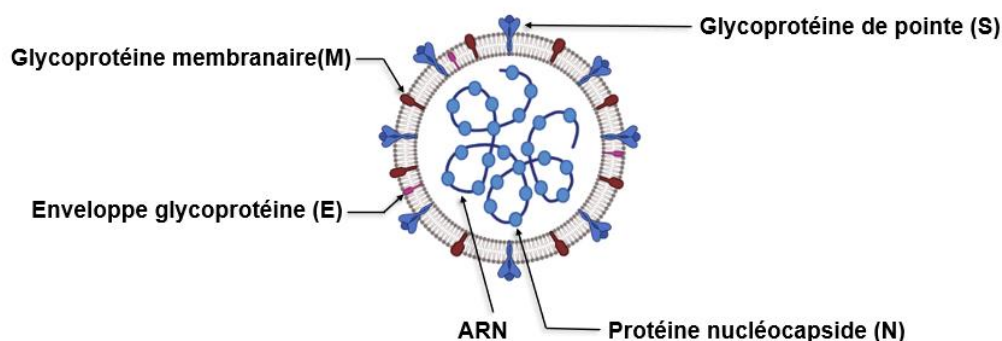


Figure 1. 2. Morphologie du SRAS-CoV-2 (adapté de Kumar et al. 2020). L'ARN viral se lie à la protéine N, les protéines de surface virales, S ; E ; M, sont intégrées dans la bicouche lipidique. S, Spike ; E, enveloppe ; M, membrane ; N, nucléocapside.

1.1.7. Réplication virale du SARS-CoV-2

L'enzyme-2 de conversion de l'angiotensine (ACE-2) (Xu, Chen, et al. 2020), est un récepteur d'entrée cellulaire reconnue par le SARS-CoV-2 avec une affinité estimée de 10 à 20 fois supérieure à l'ACE2 du SRAS-CoV (Wu, Zhao, et al. 2020). C'est une protéine membranaire de type I (Zhao et al. 2020) qui a une large expression dans le corps avec une expression élevée dans les poumons, ainsi que dans le cerveau, le cœur, les reins, et le tractus gastro-intestinal (Santos et al. 2019). Une expression accrue de l'ACE2, peut augmenter la sensibilité au SRAS-CoV-2 et développe le risque de maladie grave due au COVID-19 (Devaux et al. 2020).

L'entrée du virus dans les cellules hôtes nécessite deux étapes importantes (Dalan et al. 2020), suite au clivage de la protéine S en S1 et S2 (Yan et al. 2020) par le site d'amorçage *FURIN* (Lukassen et al. 2020), le domaine externe S1 se lie au domaine peptidase de l'enzyme ACE-2, tandis que S2 est clivé par la protéine sérine de la cellule hôte *TMPRSS2* (Hoffmann et al. 2020), ce qui conduit à la fusion membranaire (Figure 1.3) (Dalan et al. 2020).

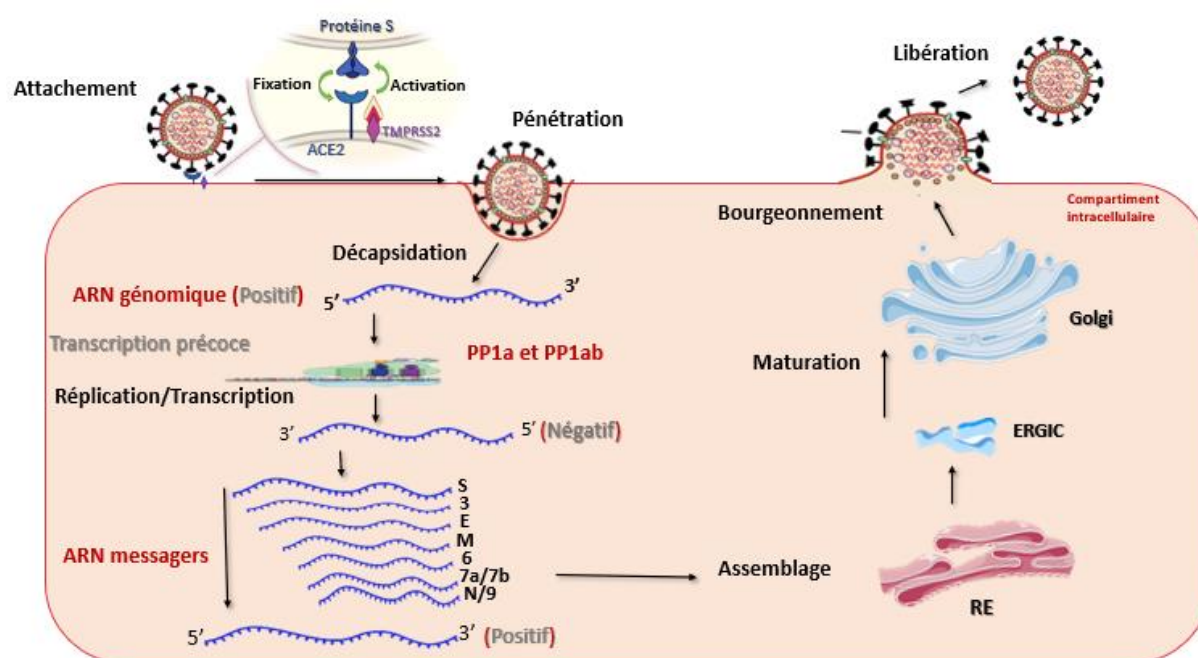


Figure 1. 3. Le mécanisme de réplication virale du SARS-CoV-2 dans la cellule (adapté de Shereen et al. 2020 et Hoffmann et al. 2020 et Dalan et al. 2020). La liaison au récepteur ACE2 avec la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie intrinsèque. Puis, le SARS-CoV-2 libère l'ARN virale dans la cellule hôte qui va être traduit en polyprotéines de réplicase virale pp1a et pp1ab. La réplicase produit une chaîne d'ARN messager sous-génomique qui vont aboutir à la synthèse des protéines virales. Les protéines et l'ARN viraux sont rassemblés et maturés dans le réticulum endoplasmique et le Golgi, puis transportés et libérés à l'extérieur de la cellule. ACE2, enzyme 2 de conversion de l'angiotensine ; ER, le réticulum endoplasmique ; PP1a et PP1ab, polyprotéines de réplicase virale.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1.8. Aspects cliniques et pathologiques

Les CoV ciblent les oiseaux et les mammifères, y compris les humains, en provoquant des maladies qui vont de l'asymptomatique à la sévère avec des signes respiratoires, entériques, hépatiques et neurologiques (Abdel-Moneim & Abdelwhab 2020; Weiss & Navas-Martin 2005). La toux, l'essoufflement, les maux de tête, les maux de gorge et la diarrhée sont des symptômes courants du COVID-19 (Singhal 2020), une disparition du sens du goût, de la fatigue, des courbatures, une perte d'odorat et une obstruction nasale surviennent également chez les patients (Wang, Xu, et al. 2020).

La majorité des patients avaient entre 30 et 79 ans (Wu & McGoogan 2020), de 49 à 59 ans, âge moyen, les hommes représentaient plus de la moitié des patients, il a eu quelques cas des enfants moins de 15 ans, Près de la moitié des cas étaient associés à une ou plusieurs conditions médicales, telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle et le diabète (Li et al. 2020; Chan, Yuan, et al. 2020; Chen, Zhou, et al. 2020; Huang et al. 2020), ceux qui ont le taux de mortalité le plus élevé (Wu & McGoogan 2020).

La pathogenèse du SRAS-CoV-2 est similaire à celle observée dans le SRAS et le MERS (Chan, Zhang, et al. 2020).

Dans les alvéoles et par transmission locale de cellule à cellule, le SRAS-CoV-2 infecte les pneumocytes de type 2 ainsi que les cellules pulmonaires de type 1 (Rockx et al. 2020). Cette infection altère la production de tension superficielle et l'absorption de fluide, conduisant à des fuites microvasculaires et à une augmentation de la pression microcapillaire (Huang et al. 2020; Martines et al. 2020), ce qui entraîne une inflammation en tant que stade initial conduisant à la propagation des lésions alvéolaires bilatéraux avec hémorragie et nécrose, ensuite, ce virus se développe en un stade de prolifération une semaine après l'infection (Chan, Zhang, et al. 2020).

Dans les reins, une dégénérescence et une excrétion des cellules épithéliales tubulaires rénales, une protéinurie dans la capsule arquée entourant les glomérules, des cylindres hyalins, des foyers fibreux et des microthrombes ont été rapportés (Xu, Shi, et al. 2020).

Dans le tissu hépatique, il existe une stéatose microvasculaire modérée, une légère activité lobulaire et portale, et certaines infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitielles infiltrant le tissu cardiaque (He et al. 2020).

1.1.9. Diagnostic du COVID-19

Chapitre 1. Revue de la littérature

Les tests diagnostiques sont utilisés dans de nombreuses situations : dépistage des populations asymptomatiques, dépistage ciblé des populations à haut risque, contrôles des contacts, diagnostic clinique, surveillance de la gravité de la maladie et contrôle des infections au niveau communautaire (Lai & Lam 2021). Parmi les tests les plus utilisables actuellement, Les tests moléculaires (RT-PCR) (RT-PCR, Reverse transcription polymerase chain reaction) en déterminant la réplication du SRAS-CoV-2 chez les personnes symptomatiques et asymptomatiques (Bauer 2021), les tests sérologiques qui fournissent une évaluation plus précise du SRAS-CoV-2 et peuvent détecter les personnes immunisées contre la maladie (Ghaffari et al. 2020), et Les tests antigéniques qui détectent la présence de protéines virales du SRAS CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires (Lai & Lam 2021).

1.1.10. Aspect thérapeutique

La pandémie actuelle de COVID-19 a incité la communauté scientifique internationale à trouver des réponses en terme thérapeutiques pour lutter contre le SRAS-CoV-2 (Kaur & Gupta 2020). Initialement, La gestion du COVID-19 s'est concentrée sur les soins de soutien, le repos au lit et la réutilisation de nombreux médicaments, y compris les antiviraux, les antibiotiques, etc. (Nicola et al. 2020). Mais ces méthodes ont une efficacité limitée, donc on a pensé sur une vaccination efficace contre cette épidémie qui active les réponses immunitaires et offre une prévention contre les formes sévères de COVID-19 (Strizova et al. 2021).

Le 30 janvier, l'Algérie a lancé une campagne de vaccination, 50 000 doses du vaccin russe Sputnik V, 50 000 doses du vaccin britannique Astra Zeneca, ainsi que 200 000 doses du vaccin chinois Sinopharm (Samir et al. 2021). Le vaccin BBIBP-CorV, développé par Sinopharm, est un vaccin inactivé, (Wang, Zhang, et al. 2020). Il induit la production des anticorps neutralisants même avec la dose la plus faible (2 µg) testée (Guan et al. 2020). Le vaccin Sputnik V est un vaccin à vecteur adénovirus non répliquatif dans lequel le génome de ce virus constitue du gène de la protéine S (De Soto 2020a). Efficace à 92% contre le SARS-CoV-2 (Bertholom 2021). Ces deux vaccins font partie des six vaccins qui ont été autorisés pour une utilisation d'urgence et / ou une commercialisation complète par les autorités réglementaires (Rogliani et al. 2021). Le vaccin à ADN AstraZeneca / Oxford est un vaccin à adénovirus atténué non répliquatif dont le génome contient une séquence codant pour la protéine S du SARS-CoV-2, avec une efficacité de 70,4% contre ce virus (De Soto 2020b; Voysey et al. 2021).

1.2. Monocyte

Chapitre 1. Revue de la littérature

Les monocytes sont une partie essentielle du « système de phagocytose mononucléaire » (MPS), qui comprend également les macrophages et les cellules dendritiques (CD) (Guilliams et al. 2014), représentant le bras immédiat du système immunitaire (Geissmann et al. 2010).

1.2.1. Historique

En 1910, Artur Pappenheim a introduit le terme « monocyte » dans la littérature (Guilliams et al. 2018), et à la fin des années 1960 la MPS a été formulé par un groupe de scientifiques (Guilliams et al. 2014). Les monocytes du sang périphérique ont été observés pour la première fois par Metchnikoff en 1905. Ils sont regroupés avec les macrophages tissulaires, puis identifiés comme un type cellulaire distinct en 1925 (Narasimhan et al. 2019). En 1989, ils ont réussi à identifier trois sous-ensembles distincts de monocytes humains en utilisant des anticorps monoclonaux et une cytométrie en flux bicolore (Passlick et al. 1989).

1.2.2. Développement

Une partie des cellules souches hématopoïétiques (CSH) (Busch et al. 2015) possèdent la capacité de générer un ensemble hétérogène de progéniteurs pluripotents (MPP) (Pietras et al. 2015). Les monocytes se développent à partir d'un progéniteur de macrophages / DC (MDP) après plusieurs étapes de différenciation et étapes de progéniteurs intermédiaires (Liaskou et al. 2012). Après leurs formations dans la moelle osseuse, ces monocytes sont libérés dans la circulation sanguine (Briseño et al. 2016), puis ils gagnent les tissus ou ils se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques (CD) (figure 1.4) (Italiani & Boraschi 2014).

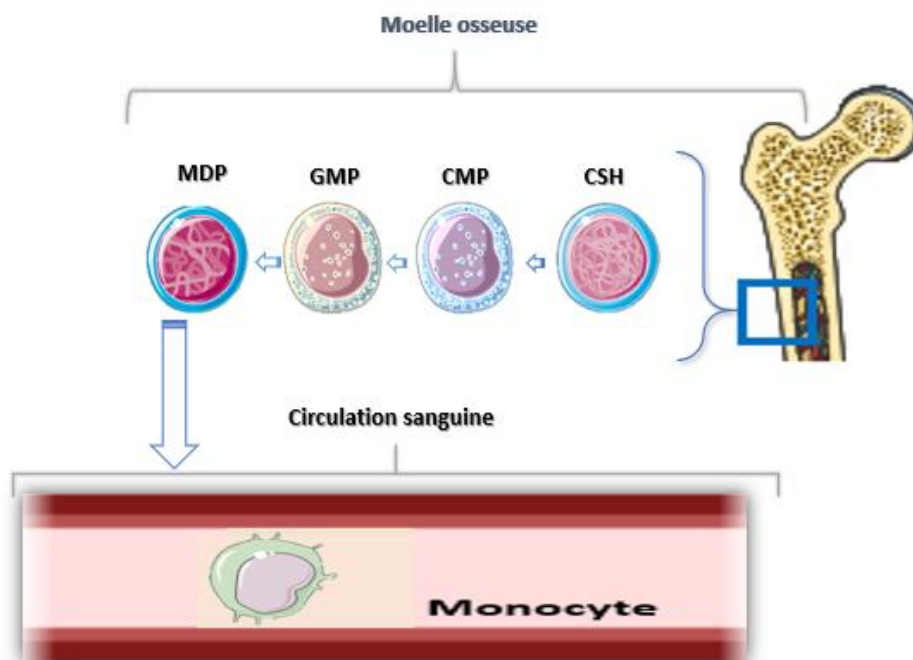


Figure 1.4. La lignée des monocytes (adapté Liaskou et al. 2012). Dans la moelle osseuse les monocytes se développent à partir de cellules souches hématopoïétiques à travers plusieurs étapes de différenciation et des stades progéniteurs intermédiaires qui passent par le progéniteur myéloïde commun, puis le progéniteur de granulocytes / macrophages (GMP) et suivi par le progéniteur de macrophages / cellules dendritique. CSH : cellules souches hématopoïétiques, CMP : progéniteur myéloïde commun, GMP : progéniteur de granulocytes / macrophages, MDP : progéniteur de macrophages / cellules dendritique.

Chez l'homme, les monocytes circulants représentent ~10% des leucocytes périphériques (Guilliams et al. 2018). Ils sortent dans la périphérie par le système vasculaire (Narasimhan et al. 2019), et restent 1 à 2 jours puis ils meurent et sont retirés, s'ils n'ont pas été recrutés dans un tissu pour faire face à un danger (Italiani & Boraschi 2014). Dans des conditions homéostatiques, les monocytes s'accumulent dans les réservoirs périphériques et à certains pools de macrophages résidents (Guilliams et al. 2018). Dans des conditions pathologiques, les monocytes acquièrent des fonctions inflammatoires effectrices qui diffèrent des macrophages résidents et des cellules dendritiques conventionnelles, et développent des propriétés régulatrices de la réparation tissulaire (figure 1.5) (Guilliams et al. 2018).

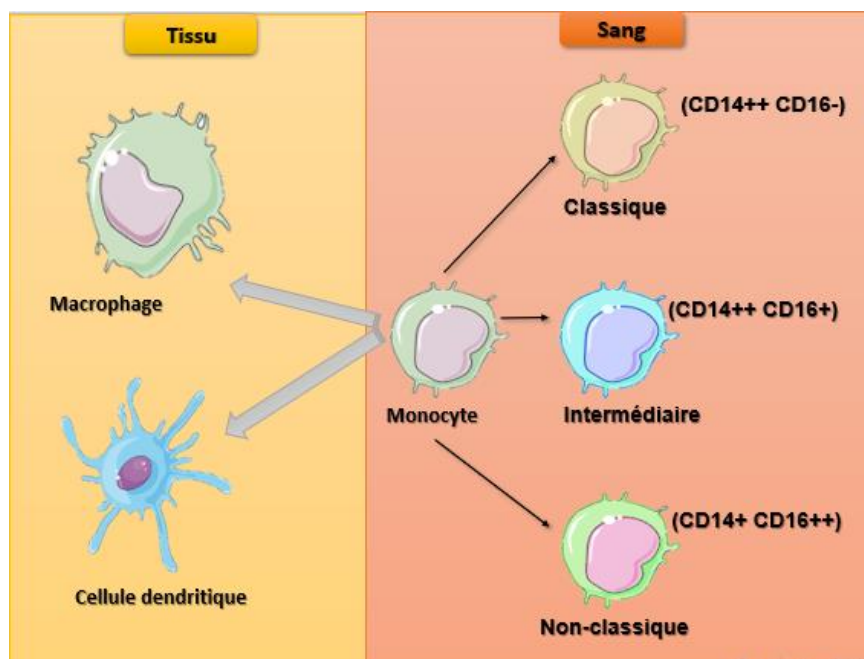


Figure 1.5. La circulation des monocytes (adapté Liaskou et al. 2012). Dans le sang périphérique, trois sous-types principaux ont été décrits sur la base de l'expression des récepteurs CD14 et CD16: les monocytes classiques, intermédiaires et non classiques. Les monocytes circulatoires sont recrutés dans les tissus où ils peuvent se différencier en cellules dendritiques ou en macrophages tissulaires.

1.2.3. Hétérogénéité

Les monocytes circulants sont constitués de sous-ensembles fonctionnellement distincts en fonction des signaux micro-environnementaux (Guilliams et al. 2018). La nomenclature de ces trois sous-ensembles des monocytes, basée sur l'expression des marqueurs de surface CD14 et CD16, a été approuvée par le Comité de nomenclature de l'Union internationale des sociétés d'immunologie (Italiani & Boraschi 2014).

1.2.3.1. Monocytes classiques

Les Monocytes classiques (CD14++ CD16-) représentent 80 à 90% des monocytes circulants (Guilliams et al. 2018). Le récepteurs CCR2 (CC-chemokine receptor 2) est fréquemment exprimé, tandis que le récepteur CX3CR1 (Le récepteur 1 de la chimiokine motif C-X3-C) est faiblement exprimé par ce type cellulaire (Yang et al. 2014). Ils expriment également des molécules de costimulation et des récepteurs de type Toll like (TLR, *Toll-Like Receptor*). Ils représente une grande capacité à phagocyter et à produire de l'interleukine 10 (IL-10) et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α , *Tumor necrosis factor*) en réponse au lipopolysaccharide (LPS) (Cros et al. 2010).

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.2.3.2. Monocytes intermédiaires

Les monocytes intermédiaires (CD14⁺⁺ CD16⁺) représentent ~5% des monocytes circulants (Wong et al. 2011). Ces cellules expriment les récepteurs CCR2 et CCR5 et les molécules CD80, CD86 et HLA-DR. Ce type de monocytes est impliqué dans les réactions inflammatoires, l'activation des lymphocytes T et la présentation des antigènes (Wong et al. 2012). Ils se caractérisent également par la sécrétion de l'IL-1 β , du TNF- α et de l'IL 6 après stimulation par le LPS (Rossol et al. 2012).

1.2.3.3. Monocytes non-classiques

Les monocytes non-classiques (CD14⁺ CD16⁺⁺) représentent ~10 % des monocytes circulants (Wong et al. 2011). Ils ont une forte expression du récepteur CXCR1 tandis qu'une faible expression du récepteur CCR2 (Yang et al. 2014). Ils expriment également les molécules CD80 et CD86 (Mukherjee et al. 2015). Après exposition au LPS, ces cellules produisent des cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-8 et l'IL-6 (Wong et al. 2012). Ce type de monocytes est principalement impliqué dans la prolifération et la stimulation des cellules T CD4⁺ (Wong et al. 2012).

1.2.4. Fonctions

Dans des conditions pathologiques, les monocytes acquièrent des fonctions effectrices qui incluent des activités pro-inflammatoires, un remodelage tissulaire, une présentation d'antigène, et des capacités anti-inflammatoires, lors de la pénétration dans les tissus enflammés (Guilliams et al. 2018).

Ils sont les principaux producteurs de cytokines inflammatoires et immunorégulatrices (Yoshimura et al. 2007), qui stimulent le recrutement d'autres cellules, en particulier les PMN (PMN, Polymorphonuclear neutrophils) (Kantari et al. 2008), Telles que les TNF et IL-10 après l'infection par LPS (Ziegler-Heitbrock 2007), et les TNF et IL-12 dans le cas d'une tumeur (Szaflarska et al. 2004) . Les monocytes peuvent être considérés comme la deuxième ligne de défense car ce sont des cellules phagocytaires professionnelles capables de phagocyter et de détruire les agents infectieux, de plus ce sont des cellules hautement nécessaires à la construction et à la modulation de la réponse immunitaire non adaptative (Kantari et al. 2008). Ces cellules sont décrites comme des APC capables d'absorber, de digérer et de présenter un antigène étranger aux cellules T, dans le cadre de complexes CMH de classe II, Son pouvoir élevé de présentation antigénique est dû à ses taux élevés de HLA-DR (Frankenberger et al. 2000).

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.2.5. Monocyte et COVID-19

Le SRAS-CoV-2 peut infecter les monocytes et les macrophages par des voies dépendantes et indépendantes de l'ACE2 (Jafarzadeh et al. 2020). Ils peuvent se lier au virus via des récepteurs de type lectine tels que le CD169 (Bedin et al. 2021), ou par les récepteurs de reconnaissance de pathogènes (PRRs, pattern recognition receptor) qui reconnaissent les acides nucléiques viraux en tant que PAMPs (pathogen associated molecular patterns) (Züst et al. 2011). Lors de l'infection, il a été démontré une diminution des proportions des monocytes, une augmentation de la taille, une diminution d'expression de CD14 et HLA-DR, et une expression élevée de CD169 (Mann et al. 2020). Ces monocytes migrent dans les tissus et changent morphologiquement pour se différencier en macrophage du phénotype d'activation pro-inflammatoire M1 (Cole et al. 2017). Ces cellules représentent une production accrue des cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-8 (CXCL8) et le MCP-1 (CCL2), les interférons (IFN) de type 1, l'IL-6, et le TNF α (Merad & Martin 2020; Martinez et al. 2020), qui contribuent à l'inflammation tissulaire locale et à une réponse hyper-inflammatoire appelée tempête de cytokines (Jafarzadeh et al. 2020).

Le COVID-19 stimule également le système immunitaire de type Th1 (Russell et al. 2020), avec la participation des lymphocytes T CD8+ et des lymphocytes T régulateurs, et l'implication des anticorps neutralisants générés par les lymphocytes B qui jouent un rôle essentiel dans l'élimination du virus (Paces et al. 2020).

La plupart des fonctions vitales d'une cellule sont assurées par des protéines. Il s'agit de macromolécules qui interviennent dans plusieurs des processus cellulaires tels que: traitement et sécrétion d'autres protéines, réplication, transcription et production d'ADN, contrôle de la division cellulaire, métabolisme et flux de substances entrant et sortant de la cellule. Comprendre le fonctionnement des protéines aide à comprendre les fonctions cellulaires (Alberts et al 2002).

1.3. Problématique et Objectif

1.3.1. Problématique

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN, enveloppé, pathogène, transmissible, capable de provoquer des maladies qui vont de l'asymptomatique à la sévère avec des signes respiratoires, entériques, hépatiques et neurologiques. L'entrée de virus stimule les cellules de l'immunité innée y compris les monocytes, qui exercent plusieurs fonctions effectrices, notamment l'activité pro-inflammatoire, le remodelage tissulaire, la

Chapitre 1. Revue de la littérature

présentation d'antigène, et des même des capacités anti-inflammatoires. De plus, ces cellules ont été récemment décrites par leur capacité à développer une réponse immunitaire exacerbée pour se protéger contre une seconde infection indépendamment de l'immunité adaptative. Les protéines sont des molécules qui interviennent dans plusieurs processus et mécanismes cellulaires. La détermination de leur taux pourrait être considérée comme un marqueur d'évaluation de l'activation des monocytes infectés par SARS-CoV2.

1.3.3. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer la concentration des protéines monocytaires dans au cours de l'infection à SARS-CoV2.

Chapitre 3. Résultats

Chapitre 3. Résultats

Chapitre 4. Discussion

Chapitre 4. Discussion

Chapitre 5. Conclusions et perspectives

Chapitre 5. Conclusions et perspectives

La pandémie de COVID-19 est considérée comme la crise sanitaire mondiale la plus grave depuis la grippe espagnole de 1918 et probablement la crise mondiale la plus importante depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale. Cette situation sanitaire qui est très difficile impose une mobilisation rapide non seulement des autorités sanitaires et de la communauté médicale, mais aussi de toute la force de la communauté des chercheurs est nécessaire pour identifier les meilleures méthodes pour diagnostic, prévention et traitement des patients.

Les monocytes sont les cellules de l'immunité innée qui jouent un rôle crucial dans la lutte contre les infections, notamment contre ce nouveau virus. L'objectif de cette étude est d'évaluer la concentration des protéines au cours de l'infection par SARS-CoV2.

Une bonne compréhension de cette immunité pourrait contribuer à réduire la propagation de l'infection dans les premières phases de cette pandémie.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Chapitre 6. Références bibliographiques

A

Abdel-Moneim AS & Abdelwhab EM (2020) Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens* 9, 529.

Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z & Xia L (2020) Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 296, E32–E40.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Biologie moléculaire de la cellule. 4e édition. New York : Garland Science ; 2002. Analyser la structure et la fonction des protéines.

Amer HM (2018) Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev* 19, 113–124.

Amoroso MG, Lucifora G, Degli Uberti B, Serra F, De Luca G, Borriello G, De Domenico A, Brandi S, Cuomo MC, Bove F, Riccardi MG, Galiero G & Fusco G (2020) Fatal Interstitial Pneumonia Associated with Bovine Coronavirus in Cows from Southern Italy. *Viruses* 12, 1331.

Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, Hicks AL, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh W, Lipkin WI, Morse SS, PREDICT Consortium, Mazet JAK & Goldstein T (2017) Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evolution* 3. Available at: <https://academic.oup.com/ve/article/doi/10.1093/ve/vex012/3866407> [Accessed April 19, 2021].

B

Bauer G (2021) The variability of the serological response to SARS-corona virus-2: Potential resolution of ambiguity through determination of avidity (functional affinity). *J Med Virol* 93, 311–322.

Bedin A-S, Makinson A, Picot M-C, Mennechet F, Malergue F, Pisoni A, Nyiramigisha E, Montagnier L, Bollore K, Debiesse S, Morquin D, Veyrenche N, Renault C, Foulongne V, Bret C, Bourdin A, Le Moing V, Van de Perre P & Tuillon E (2021) Monocyte CD169 Expression as a Biomarker in the Early Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases* 223, 562–567.

Bekkering S, van den Munckhof I, Nielen T, Lamfers E, Dinarello C, Rutten J, de Graaf J, Joosten LAB, Netea MG, Gomes MER & Riksen NP (2016) Innate immune cell

Chapitre 6. Références bibliographiques

activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo. *Atherosclerosis* 254, 228–236.

Benghalem I, Meziane W, Hadjidj Z, Ysmail-Dahlouk L, Belamri A, Mouhadjer K & Aribi M (2017) High-density lipoprotein immunomodulates the functional activities of macrophage and cytokines produced during ex vivo macrophage-CD4 + T cell crosstalk at the recent-onset human type 1 diabetes. *Cytokine* 96, 59–70.

Bertholom C (2021) Les vaccins Covid-19 : où en est-on ? *Option/Bio* 32, 18–19.

Boopathi S, Poma AB & Kolandaivel P (2020) Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–10.

Briseño CG, Haldar M, Kretzer NM, Wu X, Theisen DJ, Kc W, Durai V, Grajales-Reyes GE, Iwata A, Bagadia P, Murphy TL & Murphy KM (2016) Distinct Transcriptional Programs Control Cross-Priming in Classical and Monocyte-Derived Dendritic Cells. *Cell Reports* 15, 2462–2474.

Busch K, Klapproth K, Barile M, Flossdorf M, Holland-Letz T, Schlenner SM, Reth M, Höfer T & Rodewald H-R (2015) Fundamental properties of unperturbed haematopoiesis from stem cells in vivo. *Nature* 518, 542–546.

D

Dahmani, Z., Addou-Klouche, L., Gizard, F., Dahou, S., Messaoud, A., Chahinez Djebri, N., Benaissi, M.I., Mostefaoui, M., Terbeche, H., Nouari, W., et al. (2020). Metformin partially reverses the inhibitory effect of co-culture with ER-/PR-/HER2+ breast cancer cells on biomarkers of monocyte antitumor activity. *PLOS ONE* 15, e0240982.

Du, M., Pan, W., Duan, X., Yang, P., and Ge, S. (2016). Lower dosage of aspirin promotes cell growth and osteogenic differentiation in murine bone marrow stromal cells. *J. Dent. Sci.* 11, 315–322.

C

Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP & Kelvin DJ (2008) Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 133, 13–19.

Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S & Yuen K-Y (2020) Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a

Chapitre 6. Références bibliographiques

patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* 9, 221–236.

Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY & Yuen K-Y (2015) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 465–522.

Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC-Y, Poon RW-S, Tsoi H-W, Lo SK-F, Chan K-H, Poon VK-M, Chan W-M, Ip JD, Cai J-P, Cheng VC-C, Chen H, Hui CK-M & Yuen K-Y (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514–523.

Chan JF-W, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK-M, Chan CC-S, Lee AC-Y, Chan W-M, Fan Z, Tsoi H-W, Wen L, Liang R, Cao J, Chen Y, Tang K, Luo C, Cai J-P, Kok K-H, Chu H, Chan K-H, Sridhar S, Chen Z, Chen H, To KK-W & Yuen K-Y (2020) Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa325.

Channappanavar R, Zhao J & Perlman S (2014) T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res* 59, 118–128.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X & Zhang L (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513.

Chen Y, Liu Q & Guo D (2020) Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 92, 418–423.

Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY & Yuen KY (2007) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *CMR* 20, 660–694.

Cole SL, Dunning J, Kok WL, Benam KH, Benlahrech A, Repapi E, Martinez FO, Drumright L, Powell TJ, Bennett M, Elderfield R, Thomas C, MOSAIC investigators, Dong T, McCauley J, Liew FY, Taylor S, Zambon M, Barclay W, Cerundolo V, Openshaw PJ, McMichael AJ & Ho L-P (2017) M1-like monocytes are a major immunological determinant of severity in previously healthy adults with life-threatening influenza. *JCI Insight* 2, e91868.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Cros J, Cagnard N, Woollard K, Patey N, Zhang S-Y, Senechal B, Puel A, Biswas SK, Moshous D, Picard C, Jais J-P, D'Cruz D, Casanova J-L, Trouillet C & Geissmann F (2010) Human CD14^{dim} Monocytes Patrol and Sense Nucleic Acids and Viruses via TLR7 and TLR8 Receptors. *Immunity* 33, 375–386.

Cui J, Li F & Shi Z-L (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181–192.

D

Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, Beuschlein F & Boehm BO (2020) The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res* 52, 257–263.

De Marinis Y, Sunnerhagen T, Bompada P, Bläckberg A, Yang R, Svensson J, Ekström O, Eriksson K-F, Hansson O, Groop L, Gonçalves I & Rasmussen M (2020) Serology assessment of antibody response to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 by rapid IgM/IgG antibody test. *Infect Ecol Epidemiol* 10, 1821513.

De Soto JA (2020a) *Evaluation of the Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19*, Open Science Framework. Available at: <https://osf.io/e4rqu> [Accessed May 24, 2021].

De Soto JA (2020b) *Evaluation of the Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19*, Open Science Framework. Available at: <https://osf.io/e4rqu> [Accessed May 24, 2021].

Decaro N & Lorusso A (2020) Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology* 244, 108693.

Devaux CA, Rolain J-M & Raoult D (2020) ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 53, 425–435.

Du M, Pan W, Duan X, Yang P & Ge S (2016) Lower dosage of aspirin promotes cell growth and osteogenic differentiation in murine bone marrow stromal cells. *Journal of Dental Sciences* 11, 315–322.

E

Ezzikouri S, Nourilil J, Benjelloun S, Kohara M & Tsukiyama-Kohara K (2020) Coronavirus disease 2019—Historical context, virology, pathogenesis,

Chapitre 6. Références bibliographiques

immunotherapy, and vaccine development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 16, 2992–3000.

F

Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 4th ed. AACCPress,2001.

J

Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S & Nemati M (2020) Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sciences* 257, 118102.

Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM & Feng Z (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 382, 1199–1207.

Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, Zhang B, Li X, Zhang L, Peng C, Duan Y, Yu J, Wang L, Yang K, Liu F, Jiang R, Yang X, You T, Liu X, Yang X, Bai F, Liu H, Liu X, Guddat LW, Xu W, Xiao G, Qin C, Shi Z, Jiang H, Rao Z & Yang H (2020) *Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors*, *Biochemistry*. Available at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.26.964882> [Accessed April 24, 2021].

H

Hamada A, Torre C, Drancourt M & Ghigo E (2019) Trained Immunity Carried by Non-immune Cells. *Front. Microbiol.* 9, 3225.

He F, Deng Y & Li W (2020) Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol* 92, 719–725.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C & Pöhlmann S (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J,

Chapitre 6. Références bibliographiques

Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J & Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.

I

Italiani P & Boraschi D (2014) From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front. Immunol.* 5. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00514/abstract> [Accessed June 1, 2021].

G

Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M & Ley K (2010) Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. *Science* 327, 656–661.

Ghaffari A, Meurant R & Ardakani A (2020) COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? *Diagnostics* 10, 453.

Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S & Zhong N (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382, 1708–1720.

Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, Naik SH, Onai N, Schraml BU, Segura E, Tussiwand R & Yona S (2014) Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol* 14, 571–578.

Guilliams M, Mildner A & Yona S (2018) Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity* 49, 595–613.

Gupta MK, Vemula S, Donde R, Gouda G, Behera L & Vadde R (2021) *In-silico* approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 39, 2617–2627.

K

Kaur SP & Gupta V (2020) COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research* 288, 198114.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, Corbett KS, Graham BS, McLellan JS & Ward AB (2016) Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 531, 118–121.

Konca C, Korukluoglu G, Tekin M, Almis H, Bucak İH, Uygun H, Altas AB & Bayrakdar F (2017) The First Infant Death Associated With Human Coronavirus NL63 Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal* 36, 231–233.

Kumar S, Nyodu R, Maurya VK & Saxena SK (2020) Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In S. K. Saxena, ed. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Singapore: Springer Singapore, pp.23–31. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-4814-7_3 [Accessed June 12, 2021].

L

Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J & Hsueh P-R (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55, 105924.

Lai CKC & Lam W (2021) Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 538, 226–230.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM & Feng Z (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 382, 1199–1207.

Lounis M (2020) covid-19-in-algeria-chronology-and-evaluation-of-preventive-actions. *European Journal of Medical and Educational Technologies* 13, em2001.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W & Tan W (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395, 565–574.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW, Hennig BP, Kreuter M, Conrad C & Eils R (2020) SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 39. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/embj.20105114> [Accessed April 27, 2021].

Luo H, Tang Q, Shang Y, Liang S, Yang M, Robinson N & Liu J (2020) Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chin. J. Integr. Med.* 26, 243–250.

M

Mann ER, Menon M, Knight SB, Konkel JE, Jagger C, Shaw TN, Krishnan S, Rattray M, Ustianowski A, Bakerly ND, Dark P, Lord G, Simpson A, Felton T, Ho L-P, Respiratory TRC, Feldmann M, CIRCO, Grainger JR & Hussell T (2020) *Longitudinal immune profiling reveals distinct features of COVID-19 pathogenesis*, Infectious Diseases (except HIV/AIDS). Available at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.13.20127605> [Accessed June 5, 2021].

Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H, Goldsmith CS, Silva-Flannery L, Seixas JN, Reagan-Steiner S, Uyeki T, Denison A, Bhatnagar J, Shieh W-J, Zaki SR, & COVID-19 Pathology Working Group (2020) Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis* 26, 2005–2015.

Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F & Gordon S (2020) Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine* 59, 102964.

McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ & Chanock RM (1967) Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 57, 933–940.

Merad M & Martin JC (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 20, 355–362.

Milewska A, Nowak P, Owczarek K, Szczepanski A, Zarebski M, Hoang A, Berniak K, Wojarski J, Zeglen S, Baster Z, Rajfur Z & Pyrc K (2017) Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell J. K. Pfeiffer, ed. *J Virol* 92, e01933-17, /jvi/92/3/e01933-17.atom.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B & Ravindran B (2015) Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep* 5, 13886.

Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA & Netea MG (2019) Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat Rev Drug Discov* 18, 553–566.

Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D & de Wit E (2020) A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* 382, 692–694.

N

Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AAJ & Hedrick CC (2019) Nonclassical Monocytes in Health and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 37, 439–456.

Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, Joosten LAB, van der Meer JWM, Mhlanga MM, Mulder WJM, Riksen NP, Schlitzer A, Schultze JL, Stabell Benn C, Sun JC, Xavier RJ & Latz E (2020) Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 20, 375–388.

Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M & Agha R (2020) Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article. *Int J Surg* 77, 206–216.

O

Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, Banjar AA, Al-Mugti H, Aloraini MS, Alkhalidi KZ, Almohammadi EL, Alraddadi BM, Gerber SI, Swerdlow DL, Watson JT & Madani TA (2015) 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah--a link to health care facilities. *N Engl J Med* 372, 846–854.

Oosterhof L, Christensen CB & Sengeløv H (2010) Fatal lower respiratory tract disease with human corona virus NL63 in an adult haematopoietic cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 45, 1115–1116.

P

Perlman S & Dandekar AA (2005) Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 5, 917–927.

Pietras EM, Reynaud D, Kang Y-A, Carlin D, Calero-Nieto FJ, Leavitt AD, Stuart JM, Göttgens B & Passegué E (2015) Functionally Distinct Subsets of Lineage-Biased

Chapitre 6. Références bibliographiques

Multipotent Progenitors Control Blood Production in Normal and Regenerative Conditions. *Cell Stem Cell* 17, 35–46.

Pabst MJ, Pabst KM, Handsman DB, Beranova-Giorgianni S & Giorgianni F (2008) Proteome of monocyte priming by lipopolysaccharide, including changes in interleukin-1beta and leukocyte elastase inhibitor. *Proteome Sci* 6, 13.

Q

Qian G, Yang N, Ma AHY, Wang L, Li G, Chen X & Chen X (2020) COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clinical Infectious Diseases* 71, 861–862.

R

Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM & Bader M (2019) The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 316, H958–H970.

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

Shu Y & McCauley J (2017) GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill* 22.

Singh D, Kumar V, Vaishali & Kaur M (2020) Classification of COVID-19 patients from chest CT images using multi-objective differential evolution–based convolutional neural networks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 1379–1389.

Singhal T (2020) A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 87, 281–286.

Strizova Z, Smetanova J, Bartunkova J & Milota T (2021) Principles and Challenges in anti-COVID-19 Vaccine Development. *Int Arch Allergy Immunol* 182, 339–349.

T

Tyrrell DA & Bynoe ML (1966) Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* 1, 76–77.

V

Chapitre 6. Références bibliographiques

van der Hoek L (2007) Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther* 12, 651–658.

van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PME, Kaandorp J, Spaargaren J & Berkhout B (2004) Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10, 368–373.

Velavan TP & Meyer CG (2020) The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* 25, 278–280.

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ, Aban M, Abayomi F, Abeyskera K, Aboagye J, Adam M, Adams K, Adamson J, Adelaja YA, Adewetan G, Adlou S, Ahmed K, Akhalwaya Y, Akhalwaya S, Alcock A, Ali A, Allen ER, Allen L, Almeida TCDSC, Alves MPS, Amorim F, Andritsou F, Anslow R, Appleby M, Arbe-Barnes EH, Ariaans MP, Arns B, Arruda L, Azi P, Azi L, Babbage G, Bailey C, Baker KF, Baker M, Baker N, Baker P, Baldwin L, Baleanu I, Bandeira D, Bara A, Barbosa MAS, Barker D, Barlow GD, Barnes E, Barr AS, Barrett JR, Barrett J, Bates L, Batten A, Beadon K, Beales E, Beckley R, Belij-Rammerstorfer S, Bell J, Bellamy D, Bellei N, Belton S, Berg A, Bermejo L, Berrie E, Berry L, Berzenyi D, Beveridge A, Bewley KR, Bexhell H, Bhikha S, Bhorat AE, Bhorat ZE, Bijker E, Birch G, Birch S, Bird A, Bird O, Bisnauthsing K, Bittaye M, Blackstone K, Blackwell L, Bletchly H, Blundell CL, Blundell SR, Bodalia P, Boettger BC, Bolam E, Boland E, Bormans D, Borthwick N, Bowering F, Boyd A, Bradley P, Brenner T, Brown P, Brown C, Brown-O'Sullivan C, Bruce S, Brunt E, Buchan R, Budd W, Bulbulia YA, Bull M, Burbage J, Burhan H, Burn A, Buttigieg KR, Byard N, Cabera Puig I, Calderon G, Calvert A, Camara S, Cao M, Cappuccini F, Cardoso JR, Carr M, Carroll MW, Carson-Stevens A, Carvalho Y de M, Carvalho JAM, Casey HR, Cashen P, Castro T, Castro LC, Cathie K, Cavey A, Cerbino-Neto J, Chadwick J, Chapman D,

Chapitre 6. Références bibliographiques

Charlton S, Chelysheva I, Chester O, Chita S, Cho J-S, Cifuentes L, Clark E, Clark M, Clarke A, Clutterbuck EA, Collins SLK, Conlon CP, Connarty S, Coombes N, Cooper C, Cooper R, Cornelissen L, Corrah T, Cosgrove C, Cox T, Crocker WEM, Crosbie S, Cullen L, Cullen D, Cunha DRMF, Cunningham C, Cuthbertson FC, Da Guarda SNF, da Silva LP, Damratoski BE, Danos Z, Dantas MTDC, Darroch P, Dato MS, Datta C, Davids M, Davies SL, Davies H, Davis E, Davis J, Davis J, De Nobrega MMD, De Oliveira Kalid LM, Dearlove D, Demissie T, Desai A, Di Marco S, Di Maso C, Dinelli MIS, Dinesh T, Docksey C, Dold C, Dong T, Donnellan FR, Dos Santos T, dos Santos TG, Dos Santos EP, Douglas N, Downing C, Drake J, Drake-Brockman R, Driver K, Drury R, Dunachie SJ, Durham BS, Dutra L, Easom NJW, van Eck S, Edwards M, Edwards NJ, El Muhanna OM, Elias SC, Elmore M, English M, Esmail A, Essack YM, Farmer E, Farooq M, Farrar M, Farrugia L, Faulkner B, Fedosyuk S, Felle S, Feng S, Ferreira Da Silva C, Field S, Fisher R, Flaxman A, Fletcher J, Fofie H, Fok H, Ford KJ, Fowler J, Fraiman PHA, Francis E, Franco MM, Frater J, Freire MSM, Fry SH, Fudge S, Furze J, Fuskova M, Galian-Rubio P, Galiza E, Garland H, Gavrilina M, Geddes A, Gibbons KA, Gilbride C, Gill H, Glynn S, Godwin K, Gokani K, Goldoni UC, Goncalves M, Gonzalez IGS, Goodwin J, Goondiwala A, Gordon-Quayle K, Gorini G, Grab J, Gracie L, Greenland M, Greenwood N, Greffrath J, Groenewald MM, Grossi L, Gupta G, Hackett M, Hallis B, Hamaluba M, Hamilton E, Hamlyn J, Hammersley D, Hanrath AT, Hanumunthadu B, Harris SA, Harris C, Harris T, Harrison TD, Harrison D, Hart TC, Hartnell B, Hassan S, Haughney J, Hawkins S, Hay J, Head I, Henry J, Hermosin Herrera M, Hettle DB, Hill J, Hodges G, Horne E, Hou MM, Houlihan C, Howe E, Howell N, Humphreys J, Humphries HE, Hurley K, Huson C, Hyder-Wright A, Hyams C, Ikram S, Ishwarbhai A, Ivan M, Iveson P, Iyer V, Jackson F, De Jager J, Jaumdally S, Jeffers H, Jesudason N, Jones B, Jones K, Jones E, Jones C, Jorge MR, Jose A, Joshi A, Júnior EAMS, Kadziola J, Kailath R, Kana F, Karampatsas K, Kasanyinga M, Keen J, Kelly EJ, Kelly DM, Kelly D, Kelly S, Kerr D, Kfourir R de Á, Khan L, Khozoe B, Kidd S, Killen A, Kinch J, Kinch P, King LDW, King TB, Kingham L, Klenerman P, Knapper F, Knight JC, Knott D, Koleva S, Lang M, Lang G, Larkworthy CW, Larwood JPJ, Law R, Lazarus EM, Leach A, Lees EA, Lemm N-M, Lessa A, Leung S, Li Y, Lias AM, Liatsikos K, Linder A, Lipworth S, Liu S, Liu X, Lloyd A, Lloyd S, Loew L, Lopez Ramon R, Lora L, Lowthorpe V, Luz K, MacDonald JC, MacGregor G, Madhavan M, Mainwaring DO, Makambwa E, Makinson R, Malahleha M, Malamatscho R, Mallett G, Mansatta K, Maoko T, Mapetla K, Marchevsky NG, Marinou S, Marlow E, Marques GN, Marriott P, Marshall RP, Marshall JL, Martins FJ, Masenya M, Masilela M, Masters SK, Mathew M, Matlebjaane H, Matshidiso K, Mazur O, Mazzella A, McCaughan H, McEwan J, McGlashan J, McInroy L, McIntyre Z, McLenaghan D, McRobert N,

Chapitre 6. Références bibliographiques

McSwiggan S, Megson C, Mehdipour S, Meijs W, Mendonça RNÁ, Mentzer AJ, Mirtorabi N, Mitton C, Mnyakeni S, Moghaddas F, Molapo K, Moloi M, Moore M, Moraes-Pinto MI, Moran M, Morey E, Morgans R, Morris S, Morris S, Morris HC, Morselli F, Morshead G, Morter R, Mottal L, Moultrie A, Moya N, Mpelembue M, Msomi S, Mugodi Y, Mukhopadhyay E, Muller J, Munro A, Munro C, Murphy S, Mweu P, Myasaki CH, Naik G, Naker K, Nastouli E, Nazir A, Ndlovu B, Neffa F, Njenga C, Noal H, Noé A, Novaes G, Nugent FL, Nunes G, O'Brien K, O'Connor D, Odam M, Oelofse S, Oguti B, Olchawski V, Oldfield NJ, Oliveira MG, Oliveira C, Oosthuizen A, O'Reilly P, Osborne P, Owen DRJ, Owen L, Owens D, Owino N, Pacurar M, Paiva BVB, Palhares EMF, Palmer S, Parkinson S, Parracho HMRT, Parsons K, Patel D, Patel B, Patel F, Patel K, Patrick-Smith M, Payne RO, Peng Y, Penn EJ, Pennington A, Peralta Alvarez MP, Perring J, Perry N, Perumal R, Petkar S, Philip T, Phillips DJ, Phillips J, Phohu MK, Pickup L, Pieterse S, Piper J, Pipini D, Plank M, Du Plessis J, Pollard S, Pooley J, Pooran A, Poulton I, Powers C, Presa FB, Price DA, Price V, Primeira M, Proud PC, Provstgaard-Morys S, Pueschel S, Pulido D, Quaid S, Rabara R, Radford A, Radia K, Rajapaska D, Rajeswaran T, Ramos ASF, Ramos Lopez F, Rampling T, Rand J, Ratcliffe H, Rawlinson T, Rea D, Rees B, Reiné J, Resuello-Dauti M, Reyes Pabon E, Ribiero CM, Ricamara M, Richter A, Ritchie N, Ritchie AJ, Robbins AJ, Roberts H, Robinson RE, Robinson H, Rocchetti TT, Rocha BP, Roche S, Rollier C, Rose L, Ross Russell AL, Rossouw L, Royal S, Rudiansyah I, Ruiz S, Saich S, Sala C, Sale J, Salman AM, Salvador N, Salvador S, Sampaio M, Samson AD, Sanchez-Gonzalez A, Sanders H, Sanders K, Santos E, Santos Guerra MFS, Satti I, Saunders JE, Saunders C, Sayed A, Schim van der Loeff I, Schmid AB, Schofield E, Screatton G, Seddiqi S, Segireddy RR, Senger R, Serrano S, Shah R, Shaik I, Sharpe HE, Sharrocks K, Shaw R, Shea A, Shepherd A, Shepherd JG, Shiham F, Sidhom E, Silk SE, da Silva Moraes AC, Silva-Junior G, Silva-Reyes L, Silveira AD, Silveira MBV, Sinha J, Skelly DT, Smith DC, Smith N, Smith HE, Smith DJ, Smith CC, Soares A, Soares T, Solórzano C, Sorio GL, Sorley K, Sosa-Rodriguez T, Souza CMCDL, Souza BSDF, Souza AR, Spencer AJ, Spina F, Spoors L, Stafford L, Stamford I, Starinskij I, Stein R, Steven J, Stockdale L, Stockwell LV, Strickland LH, Stuart AC, Sturdy A, Sutton N, Szigeti A, Tahiri-Alaoui A, Tanner R, Taoushanis C, Tarr AW, Taylor K, Taylor U, Taylor IJ, Taylor J, te Water Naude R, Themistocleous Y, Themistocleous A, Thomas M, Thomas K, Thomas TM, Thombrayil A, Thompson F, Thompson A, Thompson K, Thompson A, Thomson J, Thornton-Jones V, Tighe PJ, Tinoco LA, Tiongson G, Tladinyane B, Tomasicchio M, Tomic A, Tonks S, Towner J, Tran N, Tree J, Trillana G, Trinhnam C, Trivett R, Truby A, Tshoko BL, Turabi A, Turner R, Turner C, Ulaszewska M, Underwood BR, Varughese R, Verbart D, Verheul M, Vichos I, Vieira

Chapitre 6. Références bibliographiques

T, Waddington CS, Walker L, Wallis E, Wand M, Warbick D, Wardell T, Warimwe G, Warren SC, Watkins B, Watson E, Webb S, Webb-Bridges A, Webster A, Welch J, Wells J, West A, White C, White R, Williams P, Williams RL, Winslow R, Woodyer M, Worth AT, Wright D, Wroblewska M, Yao A, Zimmer R, Zizi D & Zuidewind P (2021) Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 397, 99–111.

W

Wahl LM, Wahl SM, Smythies LE & Smith PD (2005) Isolation of Human Monocyte Populations. *Current Protocols in Immunology* 70. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471142735.im0706as70> [Accessed July 6, 2021].

Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, Xu W, Zhao Y, Li N, Zhang J, Liang H, Bao L, Xu Y, Ding L, Zhou W, Gao H, Liu J, Niu P, Zhao L, Zhen W, Fu H, Yu S, Zhang Z, Xu G, Li C, Lou Z, Xu M, Qin C, Wu G, Gao GF, Tan W & Yang X (2020) Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* 182, 713-721.e9.

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G & Tan W (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997> [Accessed May 5, 2021].

Wang Y, Hou H, Wang W & Wang W (2020) Combination of CT and RT-PCR in the screening or diagnosis of COVID-19. *J Glob Health* 10, 010347.

Weiss SR & Navas-Martin S (2005) Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *MMBR* 69, 635–664.

Wong KL, Yeap WH, Tai JJY, Ong SM, Dang TM & Wong SC (2012) The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunol Res* 53, 41–57.

Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, Wong BHL, Poon RWS, Cai JJ, Luk W, Poon LLM, Wong SSY, Guan Y, Peiris JSM & Yuen K (2005) Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79, 884–895.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Woo PCY, Lau SKP, Tsoi H-W, Huang Y, Poon RWS, Chu C-M, Lee RA, Luk W-K, Wong GKM, Wong BHL, Cheng VCC, Tang BSF, Wu AKL, Yung RWH, Chen H, Guan Y, Chan K-H & Yuen K-Y (2005) Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 192, 1898–1907.

Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G & Jiang T (2020) Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* 27, 325–328.

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, Hu Y, Tao Z-W, Tian J-H, Pei Y-Y, Yuan M-L, Zhang Y-L, Dai F-H, Liu Y, Wang Q-M, Zheng J-J, Xu L, Holmes EC & Zhang Y-Z (2020) A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265–269.

Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H & Li L (2020) Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis* 71, 706–712.

Wu Y-H, Gao S-H, Mei J, Xu J, Fan D-P, Zhang R-G & Cheng M-M (2021) JCS: An Explainable COVID-19 Diagnosis System by Joint Classification and Segmentation. *IEEE Trans. on Image Process.* 30, 3113–3126.

Wu Z & McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239.

X

Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F & Liu J (2020) Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 296, E41–E45.

Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W & Hao P (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 63, 457–460.

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J & Wang F-S (2020) Pathological findings

Chapitre 6. Références bibliographiques

of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 8, 420–422.

Y

Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AACCC Press, 2000.

Z

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME & Fouchier RAM (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367, 1814–1820.

Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y & Zuo W (2020) Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 202, 756–759.

Zhou L, Somasundaram R, Nederhof RF, Dijkstra G, Faber KN, Peppelenbosch MP & Fuhler GM (2012) Impact of Human Granulocyte and Monocyte Isolation Procedures on Functional Studies. *Clin. Vaccine Immunol.* 19, 1065–1074.

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F & Shi Z-L (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727–733.

Zitek T (2020) The Appropriate Use of Testing for COVID-19. *West J Emerg Med* 21, 470–472.

Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC & Yuen K-Y (2016) Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 15, 327–347.

Zumla A, Hui DS & Perlman S (2015) Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 386, 995–1007.

Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, Szretter KJ, Baker SC, Barchet W, Diamond MS, Siddell SG, Ludewig B & Thiel V (2011)

Chapitre 6. Références bibliographiques

Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol* 12, 137–143.

Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC & Yuen K-Y (2016) Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 15, 327–347.

Zumla A, Hui DS & Perlman S (2015) Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 386, 995–1007.

Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, Szretter KJ, Baker SC, Barchet W, Diamond MS, Siddell SG, Ludewig B & Thiel V (2011) Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol* 12, 137–143.

Résumé

Introduction : Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN qui provoque actuellement une nouvelle pneumonie virale hautement infectieuse et pathogène. L'entrée de ce virus stimule les cellules de l'immunité innée, y compris les monocytes. Ces derniers exercent plusieurs fonctions effectrices distinctes grâce à leur hétérogénéité. Les protéines cellulaires interviennent dans plusieurs processus. L'évaluation de leurs niveaux cellulaires pourrait indiquer l'activité des monocytes en réponse à des infections virales.

Objectif : l'objectif de cette étude est de déterminer les niveaux protéiques monocytaires au cours de l'infection à SARS-CoV 2.

Matériels et méthodes : Les monocytes ont été isolés à partir de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) de donateurs volontaires sains. Ces cellules ont été infectées par le virus SARS-CoV-2 inactivé. Après incubation, les monocytes ont été lysés et la concentration intracellulaire des protéines a été déterminée.

Conclusion : Cette étude pourrait ouvrir de nouvelles pistes dans le développement d'une nouvelle génération de vaccin contre le SARS-CoV-2.

Mots clés : SARS-CoV-2, monocyte, protéines.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 is an RNA virus that is currently causing novel, highly infectious and pathogenic viral pneumonia. Entry of this virus stimulates innate immunity cells, including monocytes. The latter exercise several distinct effector functions thanks to their heterogeneity. Cellular proteins are involved in several processes. Assessment of their cellular levels could indicate the activity of the immunity induced by monocytes in response to viral infections.

Objective: The aim of this study is to determine monocytic protein levels by SARS-CoV2 infection.

Materials and methods: Monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy volunteer donors. These cells were infected with the inactivated SARS-CoV-2 virus. After incubation, the monocytes were lysed and the intracellular protein concentration was determined.

Conclusion: This study could open up new avenues in the development of a new generation of vaccine against SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, monocyte, proteins.

ملخص

مقدمة: SARS-CoV-2 هو فيروس RNA يسبب حاليًا الالتهاب الرئوي الفيروسي الجديد، شديد العدوى والممرض. يحفز دخول هذا الفيروس خلايا المناعة الفطرية، بما في ذلك الخلايا الوحيدة. تمارس الأخيرة العديد من وظائف المستجيب المتميزة بفضل عدم تجانسها. تشارك البروتينات الخلوية في العديد من العمليات. يمكن أن يشير تقييم مستوياتها الخلوية إلى نشاط المناعة التي تحثها الخلايا الوحيدة استجابةً للعدوى الفيروسية.

الهدف: من هذه الدراسة هو تحديد مستويات بروتينات الخلايا الأحادية التي تسببها عدوى SARS-CoV2. **المواد والأساليب:** تم عزل وحيدات من الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي (PBMCs) للمتبرعين المتطوعين الأصحاء. أصيبت هذه الخلايا بفيروس SARS-CoV-2 المعطل. بعد الحضانه، تم تفكيك الخلايا الوحيدة وتحديد تركيز البروتين داخل الخلايا.

الخلاصة: يمكن أن تفتح هذه الدراسة طرقًا جديدة لتطوير جيل جديد من اللقاح ضد السارس-2-CoV. **الكلمات المفتاحية:** SARS-CoV-2، وحيدات، بروتينات.

