

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان  
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers  
Département de biologie



## MÉMOIRE

Présenté par :

**BABA Hanane**

**BENDJRID Fatna**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

**En physiologie cellulaire et physiopathologie**

**Thème :**

***relation entre l'infection au COVID-19 et  
stress oxydatif***

Soutenu le 09/06/2022, devant le jury composé de :

Présidente	M <sup>me</sup> HADDAM Nahida	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	M <sup>me</sup> GUERMOUCHE Baya	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	M <sup>me</sup> SAIDI Amel	Maître de conférences B	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**

# *Remerciements*

*Nous remercions tout d'abord « ALLAH » tout puissant,  
de nous avoir donné la foi, la force, le courage et la  
patience nécessaire pour mener*

*Ce travail à bout.*

*Le thème de ce mémoire a été proposé par : Mme  
Guermouche chef de Formation master biologie de la  
nutrition*

*Nos plus vifs remerciements vont pour avoir accepté  
d'encadrer ce sujet, ainsi pour ses orientations, ses  
judicieux conseils et sa disponibilité tout au long de  
l'évaluation de notre projet.*

*Nous tenons à remercier également les membres de jury :  
Mme Haddam Nahida et Mme Saïdi Amel pour  
avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Un grand remerciement à nos familles et nos amis pour  
leur support et leur soutien.*

*Enfin, nous remercions tous ceux qui ont collaboré, de  
près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# DEDICACE

*Touts d'abord, je teins à remercie dieu de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail*

*Qui Je dédie à*

*A ma très cher mère*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mon chère père allah yarahmo*

*Et comme je souhaitais que tu sois avec moi et que tu partages ma joie ce jour-là, mais comme j'en ai l'habitude en tout, louange à Dieu et remercie Dieu dans tous les cas.*

*A mes chers frères et sœurs*

*Qui ont su m'encourager et me soutenir dans les différentes Situations de ma vie. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A ma chère binôme fatna*

*je te remercie pour ta gentillesse, ton soutien et ton effort partagé dans ce travail*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans l'accomplissement de ce travail et dans mon parcours d'étude , même avec un mot gentil*

*Hanane*

# DEDICACE

*Avec l'aide de Dieu tout puissant , qui m'a tracé le Chemin de ma vie ,J'ai pu réaliser ce modeste travail*

*qui je dédie à :*

*La lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie à mes chers parents pour leurs soutiens durant le long chemin de mes études , qui ont toujours été là pour moi , et qui ont beaucoup sacrifié pour que j'atteins ce niveau , qu'ils trouvent ici tous mes profonds remerciements , et j'espère qu'ils sont fières de leur fille et que dieu vous bénisse pour moi .*

*À mes chères sœurs **Nora et Souaâd** .*

*À mon petit frère **Youcef***

*À mon fiancé **Reda***

*Qui ont su m'encourager et me soutenir dans les différentes situations de ma vie.*

*À ma chère copine avant d'être mon binôme **Hanane** qui a partagée avec moi des beaux moments et souvenirs .*

*À mon encadrante **Mme Guermouche Baya** pour sa patience , son soutien et pour ces précieux conseils et son aide .*

*A toute mes amies .*

*A tous ceux qui me sont chers .*

*A tous ceux qui m'aiment .*

*A ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour*

***Fatna***

# Table des matières

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>I- LE COVID-19 :</b> .....	<b>3</b>
1. <b>CARACTÉRISTIQUE STRUCTURELLE DE SARS-COV-2 :</b> .....	<b>3</b>
2. <b>MÉCANISME D'ENTRÉ DE VIRUS DANS LA CELLULE :</b> .....	<b>5</b>
3. <b>RÉPLICATION DU VIRUS:</b> .....	<b>6</b>
<b>II-LE STRESS OXYDATIF ET LES VIRUS RESPIRATOIRES :</b> .....	<b>8</b>
1. <b>RÔLE DES ROS:</b> .....	<b>8</b>
2. <b>L'ASSOCIATION DES MARQUEURS DE STRESS OXYDATIF AVEC CERTAINS</b> <b>INFECTION VIRALE :</b> .....	<b>9</b>
3. <b>DYNAMIQUE DE MITOCHONDRIE ET L'INFECTION VIRALE:</b> .....	<b>11</b>
<b>III- INTERRELATION ENTRE COVID-19 ET STRESS OXYDATIF :</b> .....	<b>13</b>
1. <b>ACTIVATION DE L'ANGIOTENSINE 2 ET GÉNÉRATION DES ROS :</b> .....	<b>13</b>
2. <b>L'ASSOCIATION ENTRE LE STRESS OXYDATIF ET L'INFLAMMATION LORS DE</b> <b>L'INFECTION AU COVID-19 :</b> .....	<b>16</b>
3. <b>SDRA ET STRESS OXYDATIF DES NEUTROPHILES :</b> .....	<b>17</b>
4. <b>ÉVALUATION LES NIVEAUX DES BIOMARQUEURS DE STRESS OXYDATIF CHEZ</b> <b>LES PATIENTS DE COVID-19 :</b> .....	<b>19</b>
<b>IV- ACTIONS DES ANTIOXYDANTS CONTRE L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2:</b> .....	<b>21</b>
<b>1-RÔLES DES ANTIOXYDANTS ENZYMATIQUES :</b> .....	<b>21</b>
1-1 <b>LA SUPEROXYDE DISMUTASE SOD:</b> .....	<b>21</b>
1-2 <b>LA CATALASE CAT:</b> .....	<b>22</b>
1-3 <b>GLUTATHION PEROXYDASE GPX:</b> .....	<b>22</b>
<b>2-RÔLE DES ANTIOXYDANTS NON ENZYMATIQUE :</b> .....	<b>22</b>
2-1- <b>LES VITAMINES :</b> .....	<b>22</b>
2-1-1- <b>VITAMINES C :</b> .....	<b>22</b>
2-1-2- <b>VITAMINE D :</b> .....	<b>23</b>
2-1-3- <b>VITAMINE E :</b> .....	<b>23</b>

<b>2-2- LES OLIGO-ÉLÉMENTS :</b> .....	<b>24</b>
<b>2-2-1- LE ZINC (ZN):</b> .....	<b>24</b>
<b>2-2-2- SÉLÉNIUM (SE) :</b> .....	<b>24</b>
<b>2-2-3- MANGANÈSE (MN) .....</b>	<b>24</b>
<b>2-3- LE GLUTATHION (GSH) :</b> .....	<b>25</b>
<b>3-LE THÉRAPIE ANTIOXYDANT :</b> .....	<b>25</b>
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>27</b>
<b>LES RÉFÉRENCES :</b> .....	<b>28</b>

## Liste des figures

N°	Nom de figure	N° de page
<b>01</b>	structure et L'organisation génomique du SRAS-CoV-2	<b>05</b>
<b>02</b>	le cycle de réplication du virus SARS-COV-2	<b>07</b>
<b>03</b>	SARS-CoV-2, Agt2 et stress ooxydatif.[	<b>15</b>

# Liste des abréviations

- ACE2** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- Ang** :Angiotensine
- ARN** : Acide ribonucléique
- AT1R** : Récepteur de type 1 de l'Angiotensine 2
- CAT** : catalase
- COVID-19** : Corona Virus InfectedDisease, ou maladie du coronavirus
- CRP** : Protéine C Réactive
- CRT** : Complexe réplicase-transcriptase
- ERGIC** :compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-golgi
- ERK** : Extracellular signal-regulated kinases
- GPx** : Glutathion peroxydase
- GSH** : Glutathion réduit
- GSSG** : Glutathion oxydé
- H2O2**: Peroxyde d'hydrogène.
- HCMV** : Cytomégalovirus humain
- IFN** :Interféron
- IL6** : Interleukine 6
- JNK** : Jun N-terminal kinase
- MAPK** : Mitogen-activated protein kinases
- MAVS** :Protéine de signalisation antivirale mitochondriale
- MCP1** : monocyte chemoattractant protein 1
- MDA** : Malondialdéhyde
- MERS-CoV**: Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus
- MtROS**: Mitochondrial are reactive oxygen species
- NAC** :N-acétylcystéine
- NADPH** : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
- NALP3** : NAct Leucin-rech repeat Protein 3
- NDV** : Maladie de Newcastle
- NETs** : Neutrophils extracellular Traps
- NF-KB** : Nuclear Nactor-kappa B
- NLRP3** :inflammasome
- NO**: Oxyde nitrique
- NOX** : Oxyde d'azote



**Nrf2** : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2  
**NSP** : Non structurales protéines  
**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : super anion  
**OH** : Radical hydroxyle.  
**ORF** : Open Reading Frame  
**ORF-9b** : protéine du SARS-COV-2  
**QRP** : La quercétine  
**RdRp** : ARN polymérase ARN dépendante  
**RE** : réticulum endoplasmique  
**RNS** : Reactive Nitrogen Species  
**ROS** : Réactive oxygène species  
**SARS-CoV-2** : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère  
**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë  
**SOD** : Peroxyde dismutase  
**TH1** : Interféron  $\gamma$ -cytokine  
**TMPRS 2** : protéase transmembranaire a sérine 2  
**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale- $\alpha$   
**TOS** : Totale Oxidant Status  
**USI** : Unité de Soins Intensifs  
**VHB** : Hépatite B

## العلاقة بين الإصابة بفيروس كوفيد-19 والإجهاد التأكسدي

### ملخص:

تسبب مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد19) الناتج عن الفيروس التاجي 2 ، في جائحة بسبب المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة ، وهو مرتبط بطيف سريري واسع ، يتراوح من عدم ظهور الأعراض إلى الإصابة بالالتهاب الرئوي الخطير ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة والوفاة.

يعد كوفيد 19 مرضاً معقداً يتشابه فيه تفاعل الفيروس مع الخلايا المستهدفة وعمل الجهاز المناعي واستجابة الجسم الشاملة لهذه الأحداث، مما يؤدي الى موت الخلايا المصابة ، وتفعيل الاستجابة المناعية الفطرية ، وإفراز السيتوكينات الالتهابية. كل هذه العمليات مرتبطة بتطور الإجهاد التأكسدي و هو عامل رئيسي يزيد من شدة كوفيد 19 خاصة اثناء الامراض المزمنة المرتبطة بهشاشة نظام مضادات الاكسدة حيث ركزنا في هذه المراجعة على المعرفة الحالية حول العلاقة بين الاجهاد التأكسدي و عدوى سارس كوفيد 2.

فتحت الدراسات الحديثة مجالاً من خيارات العلاج بمضادات الأكسدة للتقليل من شدة المرض مثل N-أسيتيل سيستين و فيتامين د و فيتامين ج و ميلاتونين...

**الكلمات المفتاحية :** كوفيد 19، سارس كوفيد 2، الاجهاد التأكسدي، إنزيم محول للأنجيوتنسين 2، أنواع الاكسجين التفاعلية.

### **relation entre l'infection au COVID-19 et stress oxydatif**

#### **résumé :**

Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par SARS-COV-2 qui causé dans une pandémie due au syndrome respiratoire aigu sévère, il est associé à un large spectre clinique, allant de la pneumonie asymptomatique à la pneumonie sévère, au syndrome de détresse respiratoire aiguë et au décès.

Le COVID-19 est une maladie complexe dans laquelle l'interaction du virus avec les cellules cibles, le fonctionnement du système immunitaire et la réponse globale de l'organisme à ces événements sont étroitement liés, entraînant la mort des cellules infectées, l'activation de la réponse immunitaire innée , et la sécrétion de cytokines inflammatoires. Tous ces processus sont associés au développement du stress oxydatif, qui est un facteur majeur qui augmente la sévérité du COVID-19, notamment lors de maladies chroniques associées à la fragilité du système antioxydant, où dans cette revue, nous sommes concentrés sur les connaissances actuelles sur la relation entre le stress oxydatif et l'infection par le SRAS-CoV-2.

Des études récentes ont ouvert une gamme d'options de traitement avec des antioxydants pour réduire la gravité de la maladie, comme N-acétylcystéine, la vitamine D, la vitamine C, la mélatonine...

**Les mots clés :** COVID-19, SARS-COV-2, stress oxydatif, ACE2, ROS

### **relationship between COVID-19 infection and oxidative stress**

#### **abstract :**

Coronavirus disease 2019(COVID-19) caused by SARS-CoV-2, which led to a pandemic due to severe acute respiratory syndrome , is associated with a broad clinical spectrum, ranging from asymptomatic to the development of serious pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and death.

COVID-19 is a complex disease in which the interaction of the virus with target cells, the functioning of the immune system and the body's overall response to these events are closely linked, resulting in the death of infected cells, the activation of the innate immune response, and the secretion of inflammatory cytokines. All of these processes are associated with the development of oxidative stress, which is a major factor that increases the severity of COVID-19, especially in chronic diseases associated with the fragility of the antioxidant system, where in this review we are focused on current knowledge on the relationship between oxidative stress and SARS-CoV-2 infection.

Recent studies have opened up a range of treatment options with antioxidants to reduce disease severity, such as N-acetylcysteine, vitamin D, vitamin C, melatonin...

**Key word:** COVID-19 ,SARS-COV-2, oxidative stress, ACE2, ROS

## **Introduction :**

---

### **Introduction :**

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie virale causée par un nouveau coronavirus (nommé SARS-CoV-2) a été détectée à Wuhan, en Chine. En quelques mois, la maladie - désormais connue sous le nom de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) s'est propagée dans le monde entier, créant une urgence sanitaire mondiale. Les voies de transmission classiques du SRAS-CoV-2 sont les gouttelettes en suspension dans l'air et la contamination de surface [1]. L'évolution clinique de l'infection par le SRAS-CoV-2 est très variable, allant d'états asymptomatiques ou oligosymptomatique à un dysfonctionnement organique grave et au décès. [2]

Pendant la pandémie de COVID-19, la plupart des scientifiques, y compris des professionnels de la santé, ont arrêté la recherche fondamentale et se sont entièrement concentrés sur le COVID-19 [3] où ils ont démontré que le virus SARS-COV-2 cible d'abord le système respiratoire inférieur en se fixant aux cellules épithéliales pulmonaires, puis libèrent leurs nucléocapsides et volent la machinerie cellulaire pour se répliquer dans le cytoplasme. [4] De plus, ils démontrent une réponse immunitaire inappropriée caractérisée par une surproduction de cytokines pro-inflammatoires appelées tempête de cytokines, ce qui est courant dans les cas graves de COVID-19 où il fait partie des sources importantes de stress oxydatif endogène causé par les phagocytes activés [3]

Nos corps sont constamment attaqués par l'oxydation des espèces réactives de l'oxygène. Un système complexe de défenses antioxydants a évolué qui maintient généralement cette attaque en équilibre, cependant, parfois cet équilibre peut être bouleversé entraînant un stress oxydatif. Ce dernier est le résultat d'une rupture de l'équilibre de la balance entre la production d'oxydants et les mécanismes antioxydants qui entraîne des dommages oxydatifs, notamment la peroxydation des lipides et l'oxydation de l'ADN [5].

Il existe une corrélation claire entre les marqueurs de stress oxydatif et la sévérité des maladies virales où les infections virales respiratoires sont souvent associées à la production de cytokines, à l'inflammation, à la mort cellulaire et à d'autres processus physiopathologiques, qui peuvent être associés à un déséquilibre redox et à un stress oxydatif. Il est bien connu que la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la privation de mécanismes antioxydants sont essentielles pour la réplication virale et les maladies liées au virus qui en résultent [6]

## **Introduction :**

---

Des études récentes ont impliqué que le stress oxydatif joue également un rôle important dans les infections virales telles que les infections par le SARS-COV et le SARS-COV-2 [7] . Le stress oxydatif exacerbé et non contrôlé est l'une des causes majeurs de morbi-mortalité due à ce syndrome respiratoire chez les patients exposés à cette infection virale. Ici, nous passons en revue les informations actuelles sur la relation entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le stress oxydatif [8].

### **I- Le COVID-19 :**

Les coronavirus (COV) sont une grande famille de virus partagés des nombreux animaux, y compris les humains ils provoquent des maladies respiratoires chez l'homme et des maladies gastro-intestinales chez les animaux [9]. Parmi les virus de cette famille qui infectent les humains en distinguant en 2002 et 2003 le SARS COV a provoqué une épidémie dans la province du Guangdong, en Chine et en 2012 MERS COV a été identifiée comme la cause d'épidémies de maladie respiratoire grave du Moyen-Orient [10]

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié chez des patients atteints de pneumonie sévère d'origine inconnue à Wuhan dans la province de Hubei en Chine [11] en février 2020, l'Organisation mondiale de la Santé a désigné la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) comme le nom de la maladie [12] et la maladie s'est propagée dans le monde entier et classée comme une pandémie mondiale [13].

Les symptômes de la maladie COVID-19 peuvent varier considérablement, ils comprennent la fièvre, les frissons, la toux sèche, l'expectoration, la fatigue, léthargie, myalgie, céphalées, dyspnée, nausées, vomissement, anorexie et diarrhée certains porteurs peuvent être asymptomatique, tandis que d'autres peuvent souffrir de Le SDRA [14] et peuvent inclure aussi des autres complications comme les complications cardiaques aiguës, le Syndrome de dysfonctionnement de plusieurs organes, le choc septique et la mort [13]

#### **1. Caractéristique Structurale de SARS-COV-2 :**

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae et à la sous-famille des Coronavirinae cette dernière est divisée en quatre genres : Les alpha coronavirus, Les bêta coronavirus, Les gamma coronavirus et les delta coronavirus [15]

La nouvelle maladie COVID-19 est causée par un nouveau coronavirus (SARS-COV-2), le SARS-COV2 appartient au genre bêta coronavirus qui possède un taux de mutation élevé [16]

Le génome de SARS COV2 partage des similitudes avec d'autres virus: 96% avec le coronavirus de chauve-souris Rat CoV Ra TH13, une similarité de 80% avec SARS COV une identité estimée à 50% avec MERS-CoV, le SARS-CoV2 est un virus à ARN enveloppé par un virion approximativement sphérique ou modérément polymorphe de diamètre environ 60 à 140 nm [16]

## Chapitre I : Le COVID 19

---

l'ARN possède un simple brin à un diamètre d'environ 65 à 125 nm avec une surface extérieure en forme de couronne [17]. Le virus possède quatre protéines ancrées dans une bicouche lipidique qui enveloppe le génome où la membrane virale contient la glycoprotéine Spike (S) qui forme des péplomères à la surface du virion, donnant au virus sa couronne ou forme de couronne au microscope électronique. La structure en anneau fournie par la glycoprotéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E), à l'intérieur du virion se trouve une nucléocapside hélicoïdale composée d'une protéine de nucléocapside (N) complexée avec un seul brin à un sens positif il mesure environ 30000 bases de long et comprend un embout 5' et un queue poly A de 3' (figure 1) [16].

Le génome du virus possède un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF) : les deux niveaux d'ARN viral sont principalement localisés dans le premier ORF (ORF1a/b) situé à l'extrémité 5' environ les deux tiers de longueur totale qui traduit deux polyprotéines PP1a et PP1b (figure 1) codant pour 16 protéines non structurales (NSP) impliquées à sa propre transcription et la réplication la plus importante de ces protéines est l'ARN polymérase – ARN dépendante codée par NSP12, les ORF restants codent pour des protéines structurales et accessoires. Le reste du génome viral est situé à l'extrémité 3' et codent pour quatre protéines structurales notamment S, E, M et N, ainsi plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire [9,18].

Le produit génomique le plus important de ce virus est la protéine de surface S qui se lie aux récepteurs cellulaires [17], la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles, dont les sous-unités S1 et S2, la sous-unité S1 est constituée d'un domaine N terminal (NTD) et d'un domaine de liaison au récepteur (RBD), le rôle de la sous-unité S1 est de se lier aux récepteurs des cellules hôtes, la sous-unité S2 contient un peptide de fusion (FP) une répétition heptapeptide 1 (HR1) une hélice centrale (CH) un domaine de liaison (CD) une répétition heptapeptide 2 (HR2) un domaine transmembranaire (TM) et une queue cytoplasmique (CT) [15] la sous-unité S2 assure la fusion de membrane virale par endocytose [9].

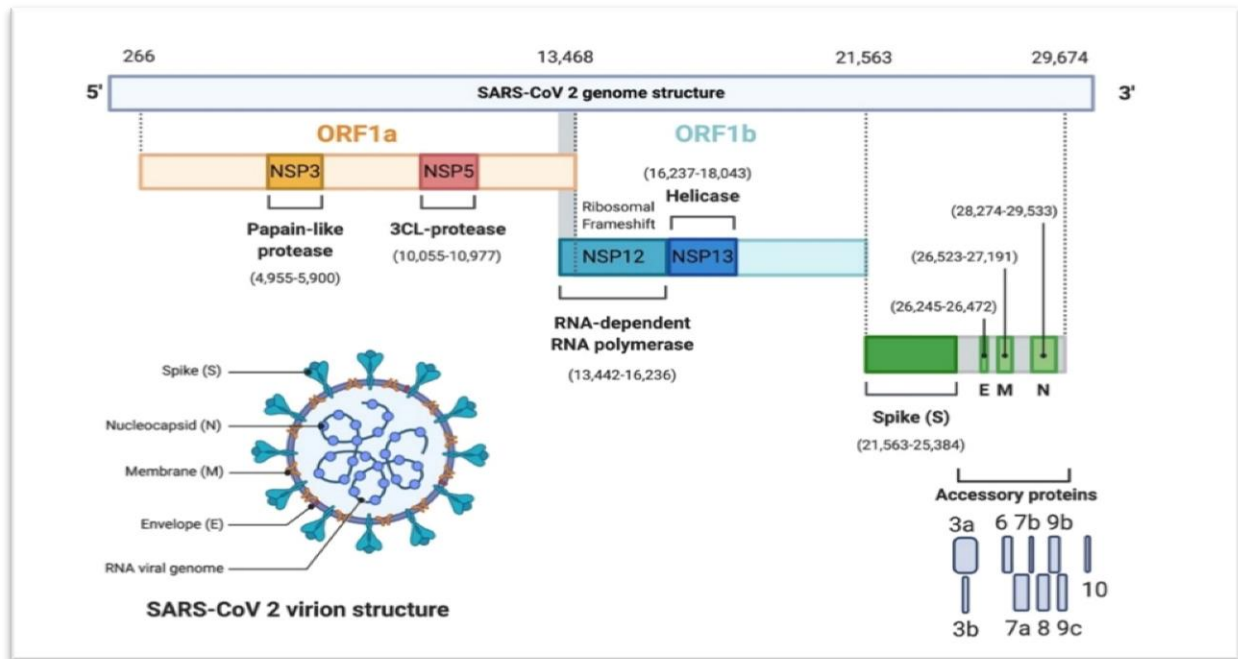


Figure 1 : structure et L'organisation génomique du SRAS-CoV-2 [9]

### 2. Mécanisme d'entrée de virus dans la cellule :

Le SARS-COV-2 adapte le même mécanisme d'entrée que son ancêtre le SARS-COV utilisant l'enzyme ACE2 [17] est une partie intégrante du SRAA, le principal rôle de ACE2 dans la physiologie normale est de convertir Ang1 et Ang2 produit par la rénine et l'ECA en angiotensine (1-9) et angiotensine(1-7) [19]. le récepteur ACE2 est fortement exprimé dans les cellules épithéliales stratifiées et l'œsophage Supérieurs ainsi que les cellules de côlon et de l'iléon, le muscle cardiaque II, les tubules rénaux proximaux, les cholangiocytes et les cellules urothéliales proximales [17] et beaucoup plus élevée dans l'épithélium nasale, en particulier dans les cellules ciliées, qui étant la cible principale de réplication du SARS-COV-2 au début de l'infection [19]

Le virus se lie au récepteur de la Surface de l'enzyme ACE2 par l'intermédiaire de la glycoprotéine S [10](figure 2) qui reconnaît et s'attache avec le récepteur par le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la sous-unité S1 pour le début de l'amarrage [20] avant la fusion membranaire la protéine S passe à un état dit métastable, un état capable de passer à un état d'énergie plus faible où les protéines d'entrée virale doivent se replier dans un état énergétiquement stable, mais doivent subir des transitions conformationnelles ultérieures qui fournissent suffisamment



d'énergie pour surmonter la répulsion naturelle entre le virus et la membrane cellulaire, ce commutateur de la protéine S est activé par deux étapes de clivage protéolytique. Suite à l'implication de l'ACE2, le premier d'entre eux est situé à la limite S1-S2 et le second est situé au site S2' de la sous-unité S2 [19]. La protéine S a également gagné plusieurs résidus basiques (Proline-Arginine-Arginine-Alanine) formant un site de clivage de la furine, une enzyme protéolytique présente à la surface des cellules humaines [21], est fortement exprimée dans les poumons [22] qui permet le clivage des sous-unités S1/S2 [11] qui restent reliées non covalentes pour la fusion et le S1 clivé par la furine expose également un motif c-terminal reconnu par le récepteur de la neuropiline 1 de l'hôte (NRP1), ce qui peut faciliter l'entrée de virus et au niveau de l'autre site S2. Les événements de clivage protéolytique supplémentaire seront responsables de la fusion membranaire ultérieure. Ce clivage peut être médié au niveau de la membrane plasmique par les protéases à sérine transmembranaires de type II (TMPRSS2) [20] ou par la cathepsine se produisant dans l'endolysosome [19], donc le clivage de l'unité S2 assure la fusion de virus et la membrane cellulaire et assure l'entrée de virus par endocytose [9]. La fusion de virus enveloppe la membrane de l'endosome et entraîne la libération de nucléocapside virale dans le cytosol des cellules infectées. Le virus commence à se répliquer après la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme [16].

### 3. Réplication du virus:

Au cours de ce processus, la première étape consiste dans l'entrée du virus dans la cellule hôte, suivie de la réplication du génome et ensuite la libération de nouveaux virions.

Dans SARS-COV-2, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire et elle utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) [23]. ACE2 est une métalloprotéinase responsable du clivage des angiotensines I et en peptides. En outre, la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) qui fait le clivage séquentiel de la protéine S en deux positions dans la partie S2 de la protéine. Le premier clivage étant important pour séparer les domaines RBD des domaines de fusion de la protéine S [24].

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner les processus cellulaires de production de protéines au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral est traduit par les ribosomes. Dans une phase précoce de la traduction, deux protéines précurseurs

## Chapitre I : Le COVID 19

pp1a et pp1ab sont produits [25]. Ces protéines forment le complexe réplécase-transcriptase(CRT) nécessaire à la multiplication du génome viral. Parmi elles on trouve l'ARN polymérase ARN dépendante ou réplécase (RdRp), qui permet de faire de nouvelles copies du génome viral ARN [26]. Au sein du CRT, de peptides transcrits viraux dit subgénomiques sont aussi produits. Ils codent les protéines structurales M,E,S et N qui composent la particule virale dès qu'elles émergent des ribosomes, ces protéines sont insérées dans membrane cellulaire du réticulum endoplasmique(RE). Elles se déplacent le long de la voie sécrétoire dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-golgi (ERGIC) [27].

la protéine N ( ribonucléoprotéide) est responsable de la reconnaissance et l'empaquetage du génome viral répliqué pour former la nucléocapside va aussi interagir avec la protéine M pour initier la formation de la particule virale [28]. Ainsi des vésicules composées de protéines virales membranaires, et englobant la nucléocapside, émergent dans le lumen de ERGIC dans un processus appelé bourgeonnement [29]. Et au cours de cette étape la protéine S est intégrée dans la particule virale naissante. les virus constitués sont acheminés à la surface de la cellule infectée en suivant la voie de sécrétion puis libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose, et prêts à infecter d'autres cellules [30].

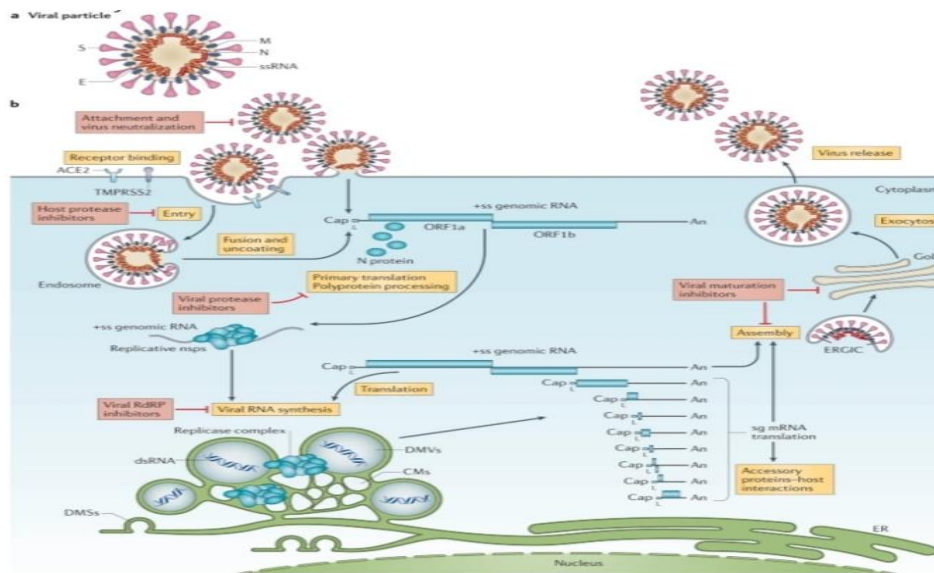


Figure 2 : le cycle de réplication du virus SARS-COV-2

### **II-Le stress oxydatif et les virus respiratoires :**

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants dans l'organisme vivant suite à une augmentation de production des espèces réactives de l'oxygène ou d'un déficit dans les systèmes antioxydants. Ce déséquilibre entraîne une perturbation de la signalisation redox et du contrôle et ou des dommages moléculaires. Certains comportements et conditions générales peuvent conduire à une augmentation du stress oxydatif et donc besoin d'antioxydants tels que la pollution, le tabac ,exportation des radiations UV.....[31]

Le stress oxydatif est un facteur crucial qui provoque des changements métaboliques et physiologiques et divers maladies de l'organisme, ce qui contribue principalement à la pathogenèse de l'infection virale [31].

Plusieurs virus respiratoires induisent une formation dérégulée de ROS ,à la suite d'un recrutement accru de cellules inflammatoires au site d'infection ,En outre, les infections virales perturbent les mécanisme antioxydants entraînant un statut oxydatif-anti oxydatif déséquilibré et des dommages cellulaires oxydatifs ultérieurs [6]

#### **1. Rôle des ROS:**

ROS sont des espèces réactives de l'oxygène contenant de l'oxygène ,et les principales espèces réactives de l'oxygène sont le super anion ( $O_2^{\cdot-}$ ) et dérivé peroxyde d'hydrogène( $H_2O_2$ ) et radical hydroxyle(OH) ,qui ont été incorporés de manière essentielles dans la signalisation intra-intercellulaire [8].

les ROS sont produites par plusieurs processus endogènes et exogènes et leurs effets négatifs sont neutralisés par les défenses antioxydants ,où les mitochondries sont la principale source de ROS dans les cellules [3] .Ainsi ,ROS jouent un rôle important dans la communication intercellulaire, et il a également un rôle bivalent parce que si leur production n'est pas contrôlée ,il en résulte une attaque oxydative aléatoire sur les lipides ,les protéines et l'ADN cellulaire favorisant les lésions tissulaires, la réponse inflammatoire et la mort cellulaire [33], Alors les ROS sont des médiateurs de fonctions cellulaires essentielles comme l'expression des gènes , l'activation des facteurs de transcription ,la synthèse de l'ADN , la prolifération cellulaire ou la phosphorylation des protéines [34].

Au cours de l'infection virale des espèces réactives de l'oxygène sont produites et affectent significativement à la fois la production des facteurs oxydants et la synthèse d'enzymes

## **Chapitre II : le stress oxydatif et les virus respiratoire**

---

antioxydants. les infections virales affectent la production de ROS mitochondriale car les virus peuvent induire ou inhiber divers processus mitochondriaux de manière très spécifique afin qu'ils puissent se reproduire et produire une progéniture [35]. Et en général les virus augmentent la production des ROS qui activent certaines des voies cellulaires de l'hôte spécifiques qui favorisent la réplication virale. Au cours du processus d'interaction avec l'hôte, ils peuvent être produits par des enzymes biotransformation telles que la cytochrome P450 et la xanthine oxydase, il semble que l'augmentation et la diminution de stress oxydatif pouvait être utilisées comme stratégie de survie par les virus [36].

### **2. l'association des marqueurs de Stress oxydatif avec certains infection virale :**

Des études in vitro et in vivo ont montré que certains virus peuvent altérer l'équilibre redox des cellules, où des corrélations significatives ont été trouvées entre les marqueurs du stress oxydatif et les infections virales respiratoires en particulier les virus à ARN [37] les virus tels que le virus syncytial humain (VRS), la grippe (IV) rhinovirus humain (HRV), le métapneumovirus humain (HMPV), le virus parainfluenza (PIV) et l'adénovirus et le coronavirus (COV) [38] et aussi des infections causées par les virus de l'hépatite à diffusion hémotogène (B, C et D) virus de l'immunodéficience humaine (VIH) virus d'Epstein Barr [39]. il a été bien établi que ces infections déclenchent la production des ROS et RNS qui sont générés de manière hautement régulée par l'activité de NADPH oxydase et jouent un rôle dans la physiologie et la maladie, parmi les sept homologues de NADPH oxydase quatre sont impliqués dans la production du ROS lors d'une infection virale : NOX1 NOX2 NOX4, Duox2 mais la principale source de production de ROS par les cellules inflammatoires est l'enzyme NOX2 [40], où l'hyperactivation de NOX2 a été montrée chez les patients infectés par le virus de SARS-COV-2 [37]

les oxydants causés par une infection virale comprenant NO, O<sub>2</sub>, OH et leurs sous-produits. (par exemple H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui peuvent aider à réguler la réponse cellulaire, moduler la réplication virale la défense de l'hôte et la pathogenèse virale, étant donné que le ROS est étroitement lié aux cellules des altérations des différentes voies de signalisation chez ces espèces peuvent réguler l'expression des gènes, l'adhésion, le métabolisme, le cycle cellulaire et la mort [41]

pour les infections virales respiratoires aiguës les ROS/RNS sont associés à des lésions du tissu pulmonaire et à un dysfonctionnement de barrière épithéliale [39] comme

## **Chapitre II : le stress oxydatif et les virus respiratoire**

---

c'est le cas lorsqu'ils sont infectés par le virus de la grippe où les ROS sont la principale cause de lésions pulmonaires, en plus de sa peut également entraîne un transmission intercellulaire de virus et la production des cytokines et de chimokine entraînant des tempêtes de cytokine [38] donc le stress oxydatif et l'inflammation ont été identifié comme deux événements majeurs impliqués dans la pathogenèse de la plupart des virus [42], une production accrue de ROS a également été observer dans VRS, ce qu'il a entraîné l'accumulation des produits de peroxydation lipidique et de glutathion oxydé dans le plasma d'enfants atteints de bronchiole aigue induite par le VRS, dans le HRV Cette augmentation des ROS est médiée par une production accrue d'O et une diminution des niveau intracellulaire de GSH [38]

Le facteur nucléaire E2 (Nrf2) joue un rôle majeur dans le maintien de l'équilibre de l'état redox cellulaire pour prévenir le Stress oxydatif la signalisation Nrf2 peut déclencher l'expression d'enzymes antioxydants telle que la peroxyde d'hydrogène dismutase (SOD), la catalase (CAT), la protéine peroxyde redox et la glutathion peroxydase (GPx), de plus Nrf2 peut inactiver la voie NF-KB, qui contrôle alors la surproduction des cytokines, En fait il existe une diaphonie entre les voies de de signalisation NF-KB et Nrf2 qui se régulent négativement l'une l'autre pour maintenir L'homéostasie redox dans des condition physiologique [42] mais dans les infection respiratoires virale, le facteur de la chaîne légère du facteur nucléaire Kappa qui active la signalisation des cellule B, est active, provoquent un inflammation et des dommage cellulaires supplémentaire dus à stress oxydatif [17] et c'est ce qui a été constaté chez Les patients infectés par le SARS où la gravité des lésions pulmonaires est associée a des facteurs de transcription, dont le NF-B[17] et en plus de voie NF-KB qui activé les protéines Kinases activées par les mitogènes (MAPKS) est également activé sont un groupe des protéines Kinases qui sont activées en réponse a divers Stimuli environnementaux, notamment le stress oxydatif, les infections virale et les cytokines pro-inflammatoires [42]. des forme phosphorylées actives de MAPK ont trouvés dans les cellules infectées par le SARS-CoV [ 9 ] et aussi une production accrue de ROS pendant une infection grippale peut activer les voies JNK/ ERK/ P38, MAPK et NF-KB et entraîner des lisions pulmonaire [38]

Le système antioxydants peuvent supprimer par les virus dans les cellules épithéliales humaine de type 2 et les petites cellules épithéliales des voies

## **Chapitre II : le stress oxydatif et les virus respiratoire**

---

respiratoires [37] cependant dans le cadre préclinique de nombreuses preuves suggèrent que la surproduction de ROS et un système antioxydant privé jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'infection par le SARS-COV-2 et la progression et la gravité des maladies respiratoires [14]

### **3. dynamique de mitochondrie et l'infection virale:**

Les virus interfèrent avec les voies mitochondriale et déforment les fonctions mitochondriales pour faciliter leur prolifération. L'implication fonctionnelle de la dynamique mitochondriale dans divers fonctions mitochondriales et cellulaires suggère que l'altération de la dynamique des mitochondries peut servir de stratégie vire efficace pour favoriser l'interférence des voies de signalisation cellulaire, De plus la sensibilité de la dynamique aux perturbations physiologiques subtiles de l'environnement cellulaire fait de l'effet des infections virales sur la dynamique mitochondriale une conséquence probablement inévitable. L'infection virale provoque de nombreuses altération physiologiques de la cellule hôte et nombre de ces altérations peuvent affecter directement la dynamique mitochondriale et la Mitophagie.[43].

les Mitochondries sont impliquées dans l'homéostasie du calcium cellulaire, qui est d'une importance vitale pour plusieurs fonctions. De nombreux virus modifient également l'homéostasie du calcium mitochondrial pour répondre à leurs besoins au cours de son cycle de vie. Il a été rapporté que l'infection par le cytomégalo virus humain (HCMV) provoque un afflux de calcium dans les mitochondries à partir du réticulum endoplasmique. De plus, l'expression de la protéine 2B de coxsackievirus à réduit la signalisation de Ca<sup>2+</sup> entre le RE et les Mitochondries entraînant la suppression de l'apoptose [6]. Les virus modifient le nombre intracellulaire et la distribution des mitochondries soit pour obtenir de l'énergie pour la réplication, soit pour empêcher la Libération de médiateurs de l'apoptose. Il a été rapporté que l'infection par le virus de l'hépatite B(VHB) produit une fission mitochondriale et une Mitophagie subséquente. cet effet semble être dû à l'induction de la formation de mitophagosomes, ce qui conduit à la Mitophagie et à la prévention de l'apoptose, facilitant Ainsi la persistance de l'infection. Dans les cellules cancéreuses du poumon, le virus de la maladie de Newcastle (NDV) induit la Mitophagie, qui favorise la réplication en empêchant l'apoptose dépendante de la caspase.[44]

La dégradation de la protéine de signalisation antivirale mitochondriale(MAVS) est un autre moyen d'améliorer la Mitophagie afin d'atténuer la réponse immunitaire, comme le montre l'infection par les virus de la rougeole dans les cellules cancéreuses du poumon[45].

## **Chapitre II : le stress oxydatif et les virus respiratoire**

---

une étude récente a révélé que Le cadre de lecture ouvert de la protéine SARS-COV-9b (ORF-9b) favorise la dégradation de Drpl, conduisant à la fusion mitochondriale. cette réduction était sensible a l'inhibition du protéasome , mais non affectée par l'inhibition de l'autophagie . l'expression réduite de Drpl était également associé à une signalisation MAVS altérée. Cela contraste avec la notion selon laquelle la Signalisation MAVS et la production d'IFN sont respectivement améliorées et atténuées par la fusion et la fission mitochondriale[6].

### **III- Interrelation entre COVID-19 et stress oxydatif :**

Une infection sévère au COVID-19 déclenche une réponse déséquilibrée et incontrôlée des cytokines (tempête de cytokines), une réponse inflammatoire endothéliale exubérante et une thrombose vasculaire. Ces facteurs, et d'autres qui peuvent rester inconnus, peuvent contribuer au développement SDRA, la principale cause de décès chez les patients atteints de COVID-19[46]

Le Taux de mortalité élevés du SARS-COV-2 ont incité les scientifiques à étudier cette infection de différentes manière pour trouver des traitements efficace [40] et réduire les Séjours hospitaliers et la mortalité lies au COVID-19, donc il est nécessaire d'identifier les mécanismes pathogène complexe de virus [14]

Il bien connu que le stress oxydatif est associé au vieillissement et présent aussi dans certaines maladie chroniques telles que diabète, le cancer, l'hypertension, les maladies coronariennes ...etc ainsi que certaine infection notamment les virus à ARN appartenant à la famille des coronavirus [14] où le Stress oxydatif est un facteur important entraînant des changements métaboliques et physiologique dans le corps [47]

Le stress oxydatif affecte les mécanismes de réparation et le système de contrôle immunitaire, qui est l'un des principaux événements de la réponse inflammatoire, ce qui nous a amenés à conclure que le stress oxydatif est un facteur majeur qui augmente la sévérité du COVID-19, en particulier dans les maladies chroniques associées Pendant la période due à la fragilité du système antioxydant [47]

#### **1. Activation de l'angiotensine 2 et génération des ROS :**

La surface interne de la paroi des vaisseaux sanguin est tapissé par des cellules endothéliales, ces cellules aident à stimuler la dilatation et la contraction des vaisseaux sanguins, réguler ainsi les concentrations de nombreux type chimiques en réponse aux stimule hormonal, et environnementaux. cette régulation est régie par une source important du SRAA qui utilise plusieurs protéines, dont ACE et ACE2 , le récepteur ACE2 a un rôle important dans la réduction de Stress oxydatif qui agisse également comme un récepteur pour la pénétration du virus SARS-COV-2 dans la cellule [7]

L'Ang2 est vasoconstricteur produit par l'activation du SRAA la régulation de ce système commence lorsque l'angiotensinogène , produit par le foie et les adipocytes,



### **Chapitre III : interrelation entre COVID 19 et stress oxydatif**

---

est clivé par la rénine qui est produit dans les cellules rénale et sert à active le SRAA, où la rénine dégrade l'angiotensinogène en Ang1, la forme de clivage peut suivre deux axes principaux le premier est dépendant de ACE est conduit à la formation d'Ang2 (figure 3) notamment dans les coronaires endothéliales pulmonaires plasmatique, rénales, cérébrale et cardiaque, le seconde est dépendant de l'ACE et l'ACE2 est conduit à la formation d'Ang 1-7(figure 3), l'Ang 2 a de multiple, fonctions importantes et agir comme un stimulant de plusieurs systèmes de régulation, qui à leur tour jouant un rôle centrale dans les effets physiopathologique du SRAA, l'Ang 2 favorisent également la présence d'espèce de superoxyde dans les systèmes biologique, qui si elle sont pas contrôlées, peuvent entraîne un Stress oxydatif, Ang 1-7 contrecarre les effets de l'Ang 2 via le récepteur Mas parmi ces effets distinguer les propriétés antithrombotiques , antihypertensive et aussi antioxydants [7, 24, 48]

Les effets physiologiques de l'Ang2 sont principalement médiés par les récepteurs AT1R et AT2R , les effets de AT1R comprennent le contrôle de la pression artérielle, la vasoconstriction l'équilibre électrolytique, la synthèse d'aldostérone et la libération de cortex surrénalien, AT2R médié la vasodilatation anti-fibrotique et anti-inflammatoire [49], presque tous les effets physiologiques et physiopathologique de l'Ag2 sont médiés par l'AT1R où cette dernier est exprimé dans différents organes, notamment le cœur, la peau, les Vaisseaux sanguin, les muscles squelettiques, le cerveau , le foie, les poumons et les glande surrénales [49] ce récepteur active plusieurs couche de Signalisation dans les cellules endothéliales y compris l'axe MAP-Kinase, la protéine kinase C et le facteur de transcription NF-KB conduisent à l'activation de NOX2, des cytokines, des molécules d'adhésion et à l'expression de la cyclooxygenase2 (COX2) [46]

Chez les patients atteints de COVID-19 des taux élevés d'Ang 2 sont directement corrélés à la charge virale et à la gravité des lésions pulmonaire [46] de plus, la régulation à la baisse de l'ACE2 était directement associée à une pathologie pulmonaire graves, ce qui suggère que Ang 2 non confronté agit comme une toxine endogène [50] et ce la arrive lorsque le SARS-COV-2 pénètre dans les cellules en se liant à ACE2 il stimule la production locale d'Ang2 [51] parce que en l'absence d'ACE2 (en raison du blocage virale et de la régulation négative) l'Ang1 et l'Ang 2 s'accumuler cependant, comme l'ACE1 n'est pas affecté par le virus la conversion de

### Chapitre III : interrelation entre COVID 19 et stress oxydatif

l'Ang 1 en Ang 2 se poursuit sans relâche, entraînant une accumulation de ang2, l'excès de Ang 2 est associé à des dommages oxydatifs mitochondriaux et à une régulation positive de la génération des ROS (figure 3) et de IL-6, et aussi altérant la coagulation et l'immunité [50]. Par conséquent, si la charge virale est faible l'impact de l'infection par le SARS-CoV-2 sera minime, mais dans les situations où la production d'Ang2 est activée par un facteur comme l'obésité et l'hypertension et le diabète la densité des récepteurs ACE 2 peut augmenter, le SARS-CoV-2 infecte plus fortement les tissus [51].

La liaison de l'Ang 2 à l'AT1R conduit à l'augmentation de la production des ROS par l'induction dépendante de l'AT1R de l'NADPH oxydase (figure 3). Principalement NOX2, NOX4 [49] cela a été confirmé par des études menées sur la relation entre l'Ang2 et le NADPH oxydase par l'utilisation des cellules musculaires lisses vasculaires murines, les cellules ont été exposées à l'Ang2 après ce que les chercheurs ont observé une activité accrue de NADPH oxydase ainsi qu'une production accrue d'anions superoxyde [7] de plus la production des ROS par l'activation de NOX fait par l'intermédiaire des médiateurs de la protéine kinase (PKC) et des Kinase Src, à leur tour les ROS provoquent un dysfonctionnement mitochondrial et par conséquent une production supplémentaire de ROS, l'Ang 2 inhibe également les molécules antioxydantes [40]. En outre de nombreux effets pathologiques de l'Ang 2 dans le système vasculaire se produisent par l'activation de NADH /NADPH oxydase et la génération des ROS cela conduit à son tour à la gravité du COVID-19 [49]

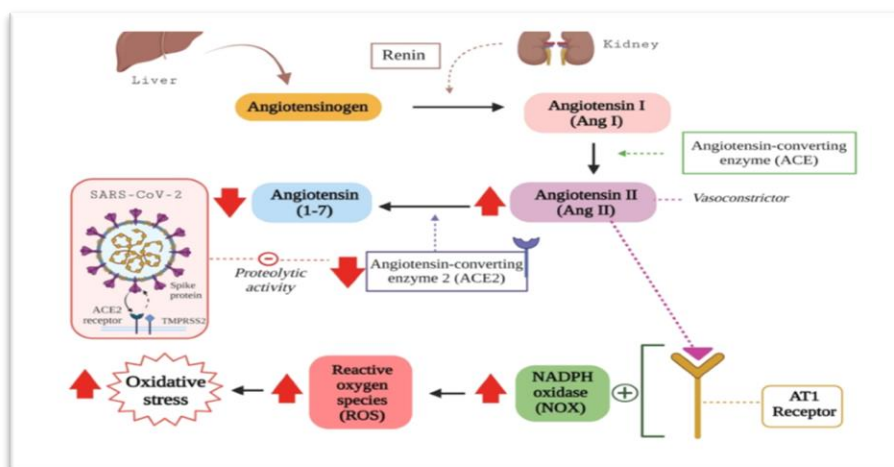


Figure 3 : SARS-CoV-2, Agt2 et stress oxydatif.[18]

## **Chapitre III : interrelation entre COVID 19 et stress oxydatif**

---

d'autre part, l'activation anormale l'AT1R par un excès hyperaigu d'Ang2 entrainant un accrue de ROS mitochondriales (mtRos), qui déclenche la production de cytokine pro-inflammatoire qui conduire à une inflammation incontrôlée et il reflète un mécanisme de tempête de cytokine dans le COVID-19 [51-49] les ROS activent les repenses inflammatoires en induisent des facteurs de transcription sensible à l'oxydo-réduction tels que NF-KB et AP-1. dans ou à proximité des cellules infectées, Ang2-AT1R augmente la CRP et IL-6 en générant des ROS de plus davantage de facteurs inflammatoires sont produits tels que TNF- $\alpha$  , MCP1, le facteur tissulaire, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAT1) qui peuvent contribuer à l'inflammation Systémique et à l'hypercoagulabilité. Il a également été démontrer que l'Ang-AT1R exacerbe le stress oxydatif en perturbant l'homéostasie du fer et augmentant l'expression de ferreux labiles et de la ferritine dans les cellule endothéliales qui peuvent agir comme un cytokine locale et activer NF-KB via la voie MAPK [49]

l'angiotensine est augmentée chez les patients COVID-19 stimule la production d'aldostérone grâce a son action sur AT1R, l'aldostérone est un effecteur clé de SRAA est impliqué dans l'Homéostasie de sodium, où agit en synergie avec 'Ang 2 de l'hôte pour favoriser COVID-19 d'autant plus que l' Ang2 rend le récepteur de l'aldostérone minéralocorticoïde (MR) non sélectif pour d'aldostérone en générant des ROS entrainant à la production d'ATP qui active le corps de weibel-Plade, la coagulation et une perméabilité capillaire accrue [51]

Ang 2 favorise également la dysfonctionnement endothélial inactivent la cyclooxygénase 2 (Cox-2), qui produit des prostaglandine vasoactives et des ROS [51]

### **2. L'association entre le stress oxydatif et l'inflammation lors de l'infection au covid-19 :**

Le virus SARS-COV-2 est capable d'induire une < tempête de cytokines > en médiant la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires, affirmant les niveaux élevés de marqueurs inflammatoires trouvés dans les patients COVID-19 [52].

le profil des cytokines des patients atteints du SRAS a montré une élévation marquée de l'interféron- $\gamma$  cytokine Th1 (IFN), des cytokines inflammatoires interleukine (IL)-1, IL-6 et IL-12 ,l'IP -10 et de la protéine chimiotactique des monocytes 1(MCP-1) [53].La progression

## **Chapitre III : interrelation entre COVID 19 et stress oxydatif**

---

de la maladie inflammatoire est associée à la production des ROS suivie d'un stress oxydatif [54]. L'hypoxie conduit à la production des ROS particulièrement le superoxyde et le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui peuvent réguler l'expression cellulaire. En revanche les cytokines inflammatoires augmentent les signes de stress oxydatif en activant les macrophages, les neutrophiles et les cellules endothéliales. Ces interactions entre le stress oxydatif et les cytokines inflammatoires entraînent une défaillance multi viscérale chez les patients covid-19 qui aggravent la maladie. La tempête de cytokines joue un rôle dans le développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë et de divers dysfonctionnements d'organes [37].

L'inflammasome est une complexe moléculaire cytosolique qui détecte les signaux inflammatoires pour accélérer la maturation des cytokines. Où l'inflammasome est un composant important du développement de la tempête de cytokines. La protéine NLRP3/NALP3 rend l'inflammation bien connue [37]. Les ROS en tant qu'activateur de l'inflammasome ont une fonction dans l'inflammation induite par le virus covid-19 et après la dissémination sanguine. De plus, il est suggéré que la réponse immunitaire adaptative au stress oxydatif puisse être associée à une lésion systémique. De plus, les ROS peuvent augmenter indirectement l'inflammation via l'activation de NF- $\kappa$ B [55].

Et il y a une autre option pour prévenir la production déséquilibrée de ROS et une tempête pathologique de cytokines de covid-19 consiste à bloquer l'effet de TNF- $\alpha$  ou d'autres cytokines inflammatoires telles que l'il-6. Les organismes biologiques impliqués tels que les anticorps anti-TNF- $\alpha$  infliximab et adalimumab ont un bon profil de sécurité et sont déjà fréquemment utilisés pour traiter les maladies inflammatoires [2].

### **3. SDRA et stress oxydatif des neutrophiles :**

Les neutrophiles sont les principales du système immunitaire. Parmi les mécanismes d'action des neutrophiles est la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NETs) [56]. Les neutrophiles sont les cellules immunitaires les plus abondantes dans le sang humain, ces cellules polymorphes jouent un rôle protecteur lors d'infection bactérienne ou fongique [57].

Les neutrophiles contribuent à la progression du SDRA par l'assemblage et l'activation du complexe NADPH oxydase producteur de ROS (NOX2). NOX2, situé sur la membrane, réduit l'oxygène en anion superoxyde et le libère à l'extérieur de la cellule. [58].

### **Chapitre III : interrelation entre COVID 19 et stress oxydatif**

---

Les infections par le SRAS-CoV-2 provoquent un déséquilibre redox et induisent une accumulation de ROS. Le stress oxydatif produit par la régulation à la baisse de l'expression de la superoxyde dismutase 3 dans les tissus pulmonaires est observé chez les patients âgés atteints de COVID-19 [58]. Les ROS détruisent directement l'ADN des cellules cibles. Des recherches antérieures ont montré que les ROS produites à partir de neutrophiles activés provoquant des dommages oxydatifs à l'ADN dans les cellules épithéliales respiratoires[59]. De plus, l'hypoxie avec 95% d'oxygène induit soit un afflux de neutrophiles, soit des dommages oxydatifs à l'ADN dans les cellules épithéliales pulmonaires néonatales. Et, les ROS oxydent les membranes lipidiques sont également utilisée comme mesure du niveau de lésion tissulaire[60] . Les ROS induit la phosphorylation des protéines intracellulaire et l'activation des facteurs de transcription peroxydation des membranes lipidiques, contribuant ainsi à la lyse des cellules cibles. Les produits de la peroxydation lipidique sont également utilisés comme mesure du niveau de lésion tissulaire, les ROS induit la phosphorylation des protéines intracellulaires et l'activation des facteurs de transcription pour favoriser la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Les ROS déclenchent l'activation de NF- $\kappa$ B, un facteur de transcription important qui contrôle la libération de médiateurs pro-inflammatoires, pour augmenter les lésions inflammatoires pulmonaires. Des recherches sur l' $\alpha$ -tocophérol antioxydant ont montré que la production de ROS et l'expression associée de NF- $\kappa$ B dans les neutrophiles activés étaient diminuées et que les lésions inflammatoires pulmonaires étaient améliorées en présence d' $\alpha$ -tocophérol [61]. Similairement, une autre étude a montré que le paraquat, un inducteur oxydant, déclenchait la génération de ROS et la libération de médiateurs inflammatoires, tels que le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ . Les mécanismes du paraquat pour augmenter le poumon comprenaient l'activation de l'inflammation de la kinase Jun N-terminale (JNK) MAP kinase et NF- $\kappa$ B. Les ROS endommagent l'endothélium pulmonaire, qui est la barrière entre le sang et les vaisseaux. Les signaux calciques intracellulaires sont activés par les ROS pour augmenter la perméabilité de l'endothélium au cours du processus inflammatoire pulmonaire . Coopérativement, le stress oxydatif des neutrophiles induit des dysfonctionnements de la barrière endothéliale et épithéliale pulmonaire. La fonctionnalité de la barrière augmente l'infiltration des neutrophiles dans les tissus pulmonaires, puis ces neutrophiles pulmonaires accumulés sécrètent plusieurs agents cytotoxiques suivis d'une aggravation des lésions tissulaires pulmonaires, améliorant encore la progression du SDRA[62].

### **4. Évaluation les niveaux des biomarqueurs de stress oxydatif chez les patients de COVID-19 :**

Plusieurs études ont montré des biomarqueurs significativement élevés de stress oxydatif chez les patients atteints de COVID-19, qui ont joué un rôle important dans la progression de la maladie. Comme une altération significative des défenses antioxydantes détectée chez les patients COVID-19 a été démontrée, comme en témoignent des niveaux de vitamine C, de glutathion de protéines thiols (PSH) de gamma tocoférol et de bêta-carotène bien inférieurs aux plages de référence, ont montré que les patients COVID-19 ont un statut GSH significativement diminué, en particulier lors de séjours prolongés à l'hôpital et aussi la concentration en sélénium et à la limite inférieure de référence. En revanche 55% des patients présentaient des rapports cuivre/ Zinc (comme source de stress oxydatif) supérieurs aux valeurs de référence, alors que le cuivre était significativement associé aux peroxydes lipidiques. CRP et myéloperoxydase ont été significativement augmentés.[63] Il s'avère également dans une étude que l'activité CAT et le TOS et le taux sérique de SOD a été significativement élevé dans le groupe de patients du COVID-19 (non USI et USI) que celle du groupe témoin sain de plus les taux sériques de MDA un indicateur de la peroxydation lipidique étaient presque 3 fois plus élevés dans le groupe patients que dans le groupe témoin sain[37]

La relation entre le COVID-19 et les modifications de biomarqueur de stress oxydatif a été démontrée aussi dans une étude menée pour le but de détermination des concentrations sériques de thiol libre (est de puissants marqueurs du stress oxydatif systémique car il est facilement oxydé par les ROS) qui ont été mesurés chez des patients COVID-19 hospitalisés et non hospitalisés et des témoins sains, l'étude a démontré que les taux sériques de thiols libres étaient significativement plus faibles chez les sujets COVID-19 par rapport aux témoins sains, ce qui donne un aperçu de la présence de déséquilibres redox systémiques dans le COVID-19. Cela était vrai même dans les cas relativement bénins qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation. Cette découverte est un ajout précieux à la présence de stress oxydatif précédemment observée par d'autres dans les cas graves de COVID-19. De plus Pour examiner les associations potentielles, les concentrations sériques de thiol libre ont été comparées entre deux moments différents (jours 0 et 7), Il y avait en effet une réduction significative des thiols libres au jour 7 par rapport au jour 0, suggérant que le stress oxydatif est impliqué dans la progression précoce de la maladie. Comme prévu contre l'infection par le SRAS-CoV-2, des diminutions des concentrations d'hémoglobine et d'albumine ont été observées, indiquant une progression plus sévère de la maladie au jour 7 par rapport au jour 0. Par conséquent, la CRP

### **Chapitre III : interrelation entre COVID 19 et stress oxydatif**

---

semble augmenter légèrement une corrélation inverse trouvés entre la CRP et les concentrations sériques de thiols libres chez les patients atteints de COVID-19, soutenant davantage la relation entre l'inflammation et le stress oxydatif.[64]

### **IV- Actions des antioxydants contre l'infection par le SARS-COV-2:**

Les antioxydants sont des substances capables de protéger l'organisme contre les effets toxiques des radicaux libres, Ils ne sont pas synthétisés par l'organisme mais la plupart peuvent être fournies par l'alimentation .les antioxydants ont la capacité de contrecarrer l'action des oxydants en piégeant les ROS et en inhibant les enzymes génératrices d'oxydants[65].

Leur rôle nécessite d'agir à la fois dans des milieux cellulaire hydrophiles et hydrophobes de sorte que leur structure chimique est assez hétérogène, Et il existe deux système de défense[66].

-Système de défense enzymatique: on a les trois des systèmes de défense principaux très efficaces sont :la superoxyde dismutase (SOD),la catalase (CAT) ,et la glutathion peroxydase(GPx).

-Système de défense non enzymatique: cette catégorie d'antioxydants sont apportés par l'alimentation il y a les oligoéléments tels que : le zinc, les sélénium la glutathion réduit (GSH),la vitamine c ,la vitamine E,les polyphénols.....etc.

Où les antioxydants réduisent l'incidence de divers troubles tels que :le vieillissement, le cancer, l'inflammation..... [67].la surproduction de ROS et la privation de système antioxydants jouent un rôle majeur dans l'apparition la progression et la gravité du covid-19 [65 ].Par conséquent des stratégies thérapeutiques potentielles ont été proposées pour traiter le covid-19 à base d'antioxydants tels que la vitamine D,la vitamine C et cette stratégie consiste à réduire la gravité du covid-19 [68].

### **1-Rôles des antioxydants enzymatiques :**

#### **1-1 La superoxyde dismutase SOD:**

Est une protéine métallique possèdent une activité enzymatique [69] et joue un rôle central dans la défense contre le stress oxydatif chez tous les organismes aérobie et catalyse la dismutation de  $O_2^{\cdot -}$  en  $O_2$  et  $H_2O_2$  .Il est présent dans la plupart des compartiments subcellulaires qui génèrent de l'oxygène activé [70] .Trois isoformes de SOD ont été décrites chez l'homme à ce  $O_2^{\cdot -}$  et qu'elles se caractérisent par différents emplacements: Cu/Zn-SOD cytosolique (SOD1),Mn -SOD mitochondriale (SOD2) et SOD extracellulaire (SOD3) .ces enzymes ont le potentiel neutraliser les ions superoxyde en s'engageant dans des cycles



## **Chapitre IV : Actions des antioxydants contre l'infection par le SARS-COV-2:**

---

successifs d'oxydation et de réduction en conjonction avec des ions de métaux de transition[38].

### **1-2 La catalase CAT:**

C'est une enzyme hémique localisée principalement dans les peroxysomes et les mitochondries. CAT décompose H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> directement en eau et oxygène sans utiliser de force réductrice, et est donc une enzyme exceptionnelle pour son activité [69].

CAT est constituée de quatre chaînes polypeptidiques contenant chacune un atome de fer sous forme ferrique (Fe<sup>3+</sup>). Ces derniers constituent les sites actifs de cette enzyme. Elle a également une fonction de détoxification de différents substrats, comme les phénols et les alcools, via la réduction du peroxyde d'hydrogène [71]. De ce fait, la CAT a un rôle essentiel dans l'acquisition de la tolérance au stress oxydatif et dans la réponse adaptative des cellules[72].

### **1-3 glutathion peroxydase GPx:**

Est une enzyme dépendante du sélénium [73]. Elle se retrouve dans les liquides extracellulaires ainsi que dans les cellules, au sein du cytosol et des mitochondries [74].

Les GPx permettent la décomposition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par l'oxydation de son Co-substrat le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) qui sera réduit par la suite par l'action de la glutathion réductase [75].

## **2-Rôle des antioxydants non enzymatique :**

### **2-1- les vitamines :**

#### **2-1-1- Vitamines C :**

La vitamine C (également connue sous le nom d'acide ascorbique) est un nutriment essentiel en tant que cofacteur de diverses réactions enzymatiques [76] est connue également pour ses propriétés antioxydantes, qui éliminent les espèces réactives nocives de l'oxygène, protégeant ainsi les cellules et les tissus du corps contre les dommages et les dysfonctionnements oxydatifs. Cependant, la vitamine a aussi de nombreuses autres fonctions corporelles importantes, dont beaucoup sont connues pour soutenir une fonction immunitaire saine.[77]

Les effets antiviraux de la vitamine C ont été démontrés dans de nombreuses études in vitro, tests sur animaux et essais cliniques. De fortes doses de vitamine C ont le potentiel d'être virucides car elles inhibent la croissance virale lorsqu'elles sont multipliées in vitro. [78]comme il a été démontré pendant l'infection par le COVID-19 que la vitamine C réduit les

## **Chapitre IV : Actions des antioxydants contre l'infection par le SARS-COV-2:**

---

niveaux de cytokines inflammatoires dans le sang quatre jours après l'infection. En plus de cela, il a été démontré que la vitamine C réduit les niveaux de cytokines pro-inflammatoires quatre jours après l'infection. [78] où la vitamine C inhibe l'activité de NF- $\kappa$ B qui réduit ainsi l'inflammation et les ROS [79] et permet également d'éliminer le liquide alvéolaire qui s'accumule pendant SDRA en empêchant l'activation et l'agrégation des neutrophiles et en réduisant les dommages épithéliaux alvéolaires.[77]

### **2-1-2- vitamine D :**

La vitamine D, un stéroïde liposoluble, est un micronutriment essentiel pour de nombreux processus métaboliques. [80]

Des études récentes ont montré que la vitamine D joue un rôle important dans la réduction du stress oxydatif en activant plusieurs voies antioxydantes et en inhibant les voies d'activation des ROS. Plusieurs études ont trouvé une corrélation directe entre le stress oxydatif et la carence en vitamine D. Les voies de signalisation hormonales et antioxydantes sont régulées par la vitamine D. où augmente également l'activité du facteur Nrf2 [80] de plus, La vitamine D joue un rôle important dans la régulation des cytokines pro-inflammatoires qui peuvent conduire à une tempête de cytokines. Plus précisément, la vitamine D peut réguler négativement la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ ), augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10, IL -4, IL-5 et facteur de croissance transformant bêta[80]

La vitamine D réduit la mortalité et l'infection par le COVID-19 par au moins 3 mécanismes : l'immunité innée adaptative et cellulaire, les barrières physiques et la régulation de la voie rénine-angiotensine , où la vitamine D définie comme l'un des régulateurs endocriniens négatifs du SRA qui peut augmenter la concentration et l'expression de l'ACE2 dans les tissus, les protégeant éventuellement des dommages [79]

### **2-1-3- vitamine E :**

La vitamine E peut être définie comme l'un des composés liposolubles à capacité antioxydante présents en fortes concentrations dans les cellules immunitaires. Il interagit avec une variété d'enzymes, modifie leur capacité à se lier à la membrane plasmique et modifie une variété de voies de signalisation cellulaire. [79] L'activité principale de la vitamine E est liée à sa puissante activité antioxydante, qui lui permet de neutraliser les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène, réduisant ainsi le stress oxydatif. [76]

## **Chapitre IV : Actions des antioxydants contre l'infection par le SARS-COV-2:**

---

vitamine E et ses dérivés protègent les membranes cellulaires et améliorent la réponse du système immunitaire adaptatif aux infections potentiellement mortelles du système respiratoire [81] où montrer une relation inverse entre ces niveaux de vitamine et la lipoperoxydase plasmatique a été observée cliniquement chez les patients atteints de SDRA, soutenant le fait que la carence en vitamine E conduit à des niveaux plus élevés de peroxydation lipidique .De nombreuses personnes ne consomment pas suffisamment de vitamine E dans les aliments, bien que ses effets antioxydants puissent être bénéfiques pendant l'infection par le SRAS-CoV-2,[76]

### **2-2- les oligo-éléments :**

#### **2-2-1- le zinc (Zn):**

Le zinc peut être défini comme l'un des oligo-éléments essentiels pour le corps humain [79] peut aide à réguler la réponse inflammatoire en régulant l'expression des cytokines pro-inflammatoires et en raison de sa capacité à inhiber l'activation de NF- $\kappa$ B, De plus, il réduit le stress oxydatif car il est un cofacteur de l'enzyme antioxydante Cu-Zn-superoxyde dismutase (SOD) et inhibe la production de ROS. Une autre fonction essentielle est de réduire l'apoptose en inhibant des enzymes telles que les caspases. [82] impliquant que tout changement du statut en zinc modifie tout affectent la réponse immunitaire, augmentant la susceptibilité à l'inflammation et aux maladies infectieuses [79]

#### **2-2-2- Sélénium (Se) :**

Le sélénium est un oligo-élément essentiel à l'état redox. ses carences nutritionnelles affectent les réponses immunitaires et la pathogenèse virale. [82] Le sélénium (Se) est essentiel à l'activité de la glutathion peroxydase impliquée dans la dégradation du peroxyde d'hydrogène et la libération de radicaux libres d'oxygène. [83]

Contrairement aux autres oligo-éléments, le sélénium est lié de manière covalente à des molécules organiques. Combiné à la vitamine E, il prévient la formation de radicaux libres et les dommages oxydatifs des cellules et des tissus.[82]

Une pathogénicité ou une mortalité plus élevée observée avec une carence en sélénium, comme montré pour le SRAS CoV-2. [84]

#### **2-2-3- Manganèse (Mn)**

Le manganèse (Mn) est un oligo-élément essentiel des métalloenzymes telles que la superoxyde dismutase dépendante du manganèse (MnSOD), Un composant de MnSOD

## **Chapitre IV : Actions des antioxydants contre l'infection par le SARS-COV-2:**

---

responsable de l'élimination des espèces réactives de l'oxygène (ROS) des mitochondries. Une carence alimentaire en manganèse et une surexposition peuvent augmenter la production de ROS et entraîner un stress oxydatif plus important.[82] Diverses preuves suggèrent que le manganèse a des effets immunomodulateurs et antiviraux. [85]

### **2-3- Le glutathion (GSH) :**

GSH, en tant que composé thiol[14] et l'antioxydant de poids moléculaire le plus abondant, joue un rôle crucial dans la défense antioxydante contre les ROS contre les dommages oxydatifs cellulaires, et est également impliqué dans la régulation de diverses voies métaboliques essentielles dans tout le corps. Le glutathion réduit (GSH), maintenu aux concentrations les plus élevées (millimolaires) dans la plupart des types de cellules, met en évidence son rôle important et polyvalent dans le contrôle de divers processus biologiques, tels que la détoxification des composés exogènes et endogènes, le repliement des protéines, la régénération des vitamines C et E, maintien de la fonction mitochondriale, défense antivirale, régulation de la prolifération cellulaire, apoptose et réponse immunitaire[86] et Les facteurs de transcription sensibles au redox tels que NF- $\kappa$ B sont réduits par le GSH [87]

De plus,de nombreuses études ont rapporté qu'une carence en glutathion endogène due à une biosynthèse réduite et/ou à une consommation accrue de GSH est un facteur important dans la pathogenèse de diversités maladies par le biais de mécanismes impliquant le stress oxydatif et l'inflammation. [86]

De nombreuses autres études ont mis en évidence les avantages du glutathion dans le corps en tant que facteur antiviral et soutien pour les patients COVID-19[14] lorsque l'activité antivirale du GSH est prise en compte, les patients présentant un déficit en glutathion semblent plus sensibles à la réplication incontrôlée du virus SARS-CoV-2 et donc à une augmentation de la charge virale. La gravité des manifestations cliniques chez les patients atteints de COVID-19 dépend clairement du degré d'altération de l'homéostasie redox résultant d'une carence réduite en glutathion et d'une production accrue de ROS [86] et conformément à plusieurs études, les patients COVID-19 atteints d'une maladie modérée et sévère ont des niveaux de GSH inférieurs, des niveaux de ROS plus élevés et un statut redox plus élevé (rapport ROS/GSH) que les patients atteints d'une maladie bénigne[14]

### **3-Le thérapie antioxydant :**

La forte corrélation entre la gravité de l'infection et la capacité antioxydant de l'hôte fait des médicaments antioxydants le premier traitement dans la prévention et le traitement de

## **Chapitre IV : Actions des antioxydants contre l'infection par le SARS-COV-2:**

---

l'infection par le SRAS-CoV-2, Il est logique de traiter les patients infectés par le SRAS-CoV-2 avec plusieurs médicaments antioxydants, y compris [88],le glutathion, certains oligo-éléments (comme le zinc et le sélénium), les vitamines E et C, les caroténoïdes et les polyphénols ,Le glutathion a des analogues et des précurseurs tels que la N-acétylcystéine[89] C'est un agent thérapeutique qui a été suggéré comme méthode efficace pour améliorer le statut redox, en particulier en cas de stress oxydatif. Des essais cliniques antérieurs ont utilisé ce composé pour reconstituer les réserves de glutathion et augmenter la réponse proliférative des lymphocytes T immunitaires [90].

Les présents résultats révèlent les propriétés antioxydants et anti-inflammatoires de la mélatonine dans le COVID-19 associées au stress oxydatif[91] L'hormone mélatonine est un méthoxyindole fonctionne comme un piègeur de radicaux libres, protège l'intégrité de la membrane mitochondriale pendant le stress oxydatif et contrecarre les lésions pulmonaires associées aux infections virales via des interactions avec un certain nombre de protéines cellulaires, de molécules de signalisation et d'enzymes. Actuellement, un essai clinique utilise des formulations injectables de mélatonine chez des patients COVID-19 pour déterminer les doses et l'efficacité de la mélatonine contre COVID-19 [92].

Il y a aussi d'autres thérapies telles que ; La quercétine (QRC) qui a des effets antiviraux,cardioprotecteurs, antioxydants, anti-inflammatoires [93] , et Les triterpénoïdes (hydroxyanisol butyle), sulforaphane et fumarate de diméthyle, curcumine, silibinine, resvératrol) exercent leur activité antioxydant en activant Nrf2 et en inhibant les voies NF-κB [94] , et la tert-butylhydroquinone,et La pentoxifylline.....et etc.

## Conclusion

---

### **Conclusion :**

En conclusion, les résultats de recherche et les rapports actuels suggèrent que le stress oxydatif pourrait jouer un rôle majeur dans les infections virales, en particulier dans les infections à coronavirus telles que le SRAS-CoV-2. De plus, cela suggère qu'il existe une interaction entre le stress oxydatif et une tempête de cytokines qui entraîne des lésions tissulaires et se termine par une hypoxie et une défaillance des organes. On révèle que le virus SARS-CoV-2 peut interférer avec l'équilibre entre la molécule transcriptionnelle NF- $\kappa$ B impliquée dans l'expression des cytokines et l'activation de Nrf2. Comprendre le rôle du stress oxydatif, y compris les rôles des antioxydants, dans l'infection au COVID-19 peut aider à orienter les thérapies potentielles.

## Les références

---

### Les références :

- 1- Robba, C., Battaglini, D., Pelosi, P., & Rocco, P. R. (2020). Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert review of respiratory medicine*, 14(9), 865-868.
- 2- Schönrich, G., Raftery, M. J., & Samstag, Y. (2020). Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Advances in biological regulation*, 77, 100741.
- 3- Bakadia, B. M., Boni, B. O. O., Ahmed, A. A. Q., & Yang, G. (2021). The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life sciences*, 264, 118653.
- 4- Hushmandi, K., Bokaie, S., Hashemi, M., Moghadam, E. R., Raei, M., Hashemi, F., ... & Nabavi, S. M. (2020). A review of medications used to control and improve the signs and symptoms of COVID-19 patients. *European Journal of Pharmacology*, 887, 173568.
- 5- Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(3), 287-299.
- 6- Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384-387.
- 7- Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., ... & Hati, S. (2020). Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *The protein journal*, 39(6), 644-656.
- 8- de Las Heras, N., Martín Giménez, V. M., Ferder, L., Manucha, W., & Lahera, V. (2020). Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: therapeutic effects of vitamin D. *Antioxidants*, 9(9), 897.
- 9- Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020). The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*, 9(5), 331.
- 10- Mingoti, M. E. D., Bertollo, A. G., Simões, J. L. B., Francisco, G. R., Bagatini, M. D., & Ignácio, Z. M. (2022). COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route. *Journal of Molecular Neuroscience*, 1-16.

## Les références

---

- 11-**Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de medecine interne*, *41*(6), 375-389.
- 12-**Brosnahan, S. B., Jonkman, A. H., Kugler, M. C., Munger, J. S., & Kaufman, D. A. (2020). COVID-19 and respiratory system disorders: current knowledge, future clinical and translational research questions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *40*(11), 2586-2597.
- 13-**Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, *12*(6), 1562.
- 14-**Karkhanei, B., Ghane, E. T., & Mehri, F. (2021). Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes and New Infections*, *42*, 100897.
- 15-**Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 724.
- 16-**Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez-Barreno, L., Rubio-Neira, M., Guaman, L. P., Kyriakidis, N. C., ... & López-Cortés, A. (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*(1), 115094.
- 17-**Baqi, H. R., Farag, H. A. M., El Bilbeisi, A. H. H., Askandar, R. H., & El Afifi, A. M. (2020). Oxidative stress and its association with COVID-19: a narrative review. *Kurdistan Journal of Applied Research*, 97-105.
- 18-**Jamai Amir, I., Lebar, Z., & Mahmoud, M. (2020). COVID-19: Virology, epidemiology and biological diagnosis. *Option Bio*, 15-20.
- 19-**Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *23*(1), 3-20.



## Les références

---

- 20-** Yu, S., Zheng, X., Zhou, B., Li, J., Chen, M., Deng, R., ... & Meng, G. (2022). SARS-CoV-2 spike engagement of ACE2 primes S2' site cleavage and fusion initiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(1).
- 21-** Qing, E., & Gallagher, T. (2020). SARS coronavirus redux. *Trends in immunology*, *41*(4), 271-273.
- 22-** Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*, *176*, 104742.
- 23-** Rice, G. I., Thomas, D. A., Grant, P. J., Turner, A. J., & Hooper, N. M. (2004). Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochemical Journal*, *383*(1), 45-51.
- 24-** Zhang, L., Zetter, M. A., Guerra, E. C., Hernández, V. S., Mahata, S. K., & Eiden, L. E. (2021). ACE2 in the second act of COVID-19 syndrome: peptide dysregulation and possible correction with oestrogen. *Journal of Neuroendocrinology*, *33*(2), e12935.
- 25-** Romano, M., Ruggiero, A., Squeglia, F., Maga, G., & Berisio, R. (2020). A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells*, *9*(5), 1267.
- 26-** V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(3), 155-170.
- 27-** Snijder, E. J., Bredenbeek, P. J., Dobbe, J. C., Thiel, V., Ziebuhr, J., Poon, L. L., ... & Gorbalenya, A. E. (2003). Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *Journal of molecular biology*, *331*(5), 991-1004.
- 28-** Murgolo, N., Therien, A. G., Howell, B., Klein, D., Koeplinger, K., Lieberman, L. A., ... & Olsen, D. B. (2021). SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS pathogens*, *17*(2), e1009225
- 29-** Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., ... & Buchmeier, M. J. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*, *174*(1), 11-22.

## Les références

---

- 30-**Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269..
- 31-**Sies, H. (2018). On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*, 7, 122-126.
- 32'**Mohiuddin, M., & Kasahara, K. (2021). The emerging role of oxidative stress in complications of COVID-19 and potential therapeutic approach to diminish oxidative stress. *Respiratory Medicine*, 187, 106605
- 33-**Choudhary, A., Kumar, A., & Kaur, N. (2020). ROS and oxidative burst: Roots in plant development. *Plant Diversity*, 42(1), 33-43.
- 34-**Xie, X., He, Z., Chen, N., Tang, Z., Wang, Q., & Cai, Y. (2019). The roles of environmental factors in regulation of oxidative stress in plant. *BioMed research international*, 2019.
- 35-**Agarwal, A., Rana, M., Qiu, E., AlBunni, H., Bui, A. D., & Henkel, R. (2018). Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia*, 50(11), e13126.
- 36-**Amini, M. A., Karimi, J., Talebi, S. S., & Piri, H. (2022). The Association of COVID-19 and Reactive Oxygen Species Modulator 1 (ROMO1) with Oxidative Stress. *Chonnam Medical Journal*, 58(1), 1.
- 37-** Mehri, F., Rahbar, A. H., Ghane, E. T., Souri, B., & Esfahani, M. (2021). Changes in oxidative markers in COVID-19 patients. *Archives of medical research*, 52(8), 843-849.
- 38-** Fernandes, I. G., De Brito, C. A., Dos Reis, V. M. S., Sato, M. N., & Pereira, N. Z. (2020). SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: what does oxidative stress have to do with it?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
- 39-** Ivanov, A. V., Bartosch, B., & Isaguliant, M. G. (2017). Oxidative stress in infection and consequent disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 22017.
- 40-** Wieczfinska, J., Kleniewska, P., & Pawliczak, R. (2022). Oxidative stress-related mechanisms in SARS-CoV-2 infections. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.

## Les références

---

- 41-** Camini, F. C., da Silva Caetano, C. C., Almeida, L. T., & de Brito Magalhaes, C. L. (2017). Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of Virology*, *162*(4), 907-917.
- 42-** Meftahi, G. H., Bahari, Z., Jangravi, Z., & Iman, M. (2021). A vicious circle between oxidative stress and cytokine storm in acute respiratory distress syndrome pathogenesis at COVID-19 infection. *Ukrainian Biochemical Journal*, *93*(1), 18-29.
- 43-** Khan, M., Syed, G. H., Kim, S. J., & Siddiqui, A. (2015). Mitochondrial dynamics and viral infections: a close nexus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1853*(10), 2822-2833.
- 44-** Ganji, R., & Reddy, P. H. (2021). Impact of COVID-19 on mitochondrial-based immunity in aging and age-related diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 502.
- 45-** Holder, K., & Reddy, P. H. (2021). The COVID-19 effect on the immune system and mitochondrial dynamics in diabetes, obesity, and dementia. *The Neuroscientist*, *27*(4), 331-339.
- 46-** Chernyak, B. V., Popova, E. N., Prikhodko, A. S., Grebenchikov, O. A., Zinovkina, L. A., & Zinovkin, R. A. (2020). COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*, *85*(12), 1543-1553.
- 47-** Derouiche, S. (2020). Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease-a systematic review. *J Infect Dis Epidemiol*, *6*(3), 121-127.
- 48-** Mehrabadi, M. E., Hemmati, R., Tashakor, A., Homaei, A., Yousefzadeh, M., Hemati, K., & Hosseinkhani, S. (2021). Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *137*, 111363.
- 49-** El-Arif, G., Khazaal, S., Farhat, A., Harb, J., Annweiler, C., Wu, Y., ... & Sabatier, J. M. (2022). Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases. *Molecules*, *27*(7), 2048
- 50-** Sfera, A., Osorio, C., Jafri, N., Diaz, E. L., & Campo Maldonado, J. E. (2020). Intoxication with endogenous angiotensin II: A COVID-19 hypothesis. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1472.

## Les références

---

- 51-** Lumbers, E. R., Head, R., Smith, G. R., Delforce, S. J., Jarrott, B., H Martin, J., & Pringle, K. G. (2022). The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: key agents for treatment. *Pharmacology Research & Perspectives*, *10*(1), e00917.
- 52-** Beltrán-García, J., Osca-Verdegal, R., Pallardó, F. V., Ferreres, J., Rodríguez, M., Mulet, S., ... & García-Giménez, J. L. (2020). Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants*, *9*(10), 936.
- 53-** Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, *12*(6), 1562.
- 54-** Gadotti, A. C., Lipinski, A. L., Vasconcellos, F. T., Marqueze, L. F., Cunha, E. B., Campos, A. C., ... & Pinho, R. A. (2021). Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radical Biology and Medicine*, *165*, 184-190.
- 55-** P Mehta, DF McAuley, M Brown, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), *395* (2020), pp. 1033-1034
- 56-** Mozzini, C., & Girelli, D. (2020). The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research?. *Thrombosis research*, *191*, 26-27.
- 57-** Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., ... & Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, *20*(9), 515-516.
- 58-** Yang, S. C., Tsai, Y. F., Pan, Y. L., & Hwang, T. L. (2021). Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. *Biomedical Journal*, *44*(4), 439-446.
- 59-** A.S. Abouhashem, K. Singh, H.M.E. Azzazy, C.K. Sen. Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxid Redox Signal*, *33* (2020), pp. 59-65

## Les références

---

- 60-F. Silvano, A. Vernone, G.P. Pescarmona The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*, 9 (2020), p. 624
- 61-Zuo, Y., Yalavarthi, S., Shi, H., Gockman, K., Zuo, M., Madison, J. A., ... & Knight, J. S. (2020). Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*, 5(11).
- 62-Blanch-Ruiz, M. A., Ortega-Luna, R., Gómez-García, G., Martínez-Cuesta, M. Á., & Álvarez, Á. (2021). Role of Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 Progression: An Insight for Effective Treatment. *Biomedicines*, 10(1), 31.
- 63- Pincemail, J., Cavalier, E., Charlier, C., Cheramy-Bien, J. P., Brevers, E., Courtois, A., ... & Rousseau, A. F. (2021). Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants*, 10(2), 257.
- 64- van Eijk, L. E., Tami, A., Hillebrands, J. L., den Dunnen, W. F., de Borst, M. H., van der Voort, P. H., ... & Bourgonje, A. R. (2021). Mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Is Marked by Systemic Oxidative Stress: A Pilot Study. *Antioxidants*, 10(12), 2022
- 65-.DE FLORA, S. I. L. V. I. O., Balansky, R., & LA MAESTRA, S. E. B. A. S. T. I. A. N. O. (2021). Antioxidants and COVID-19. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 62(1 Suppl 3), E34
- 66-.Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic **diseases**. *Frontiers in physiology*, 11, 694.
- 67-Neha, K., Haider, M. R., Pathak, A., & Yar, M. S. (2019). Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 178, 6687-704.
- 68-Sies, H. (2020). Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*, 9(9), 852
- 69-.Puthur, J. T. (2016). Antioxidants and cellular antioxidation mechanism in plants. *South Indian Journal of Biological Sciences*, 2(1), 9-13.
- 70-Sharma, P., Jha, A. B., Dubey, R. S., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*, 2012.

## Les références

---

- 71-** Nordberg, J., & Arnér, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*, 31(11), 1287-1312.
- 72-** Buschfort, C., Müller, M. R., Seeber, S., Rajewsky, M. F., & Thomale, J. (1997). DNA excision repair profiles of normal and leukemic human lymphocytes: functional analysis at the single-cell level. *Cancer research*, 57(4), 651-658.
- 73-** Akbas, S. H., Yegin, A., & Ozben, T. (2005). Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities, glutathione and lipid peroxidation levels in rat erythrocytes and liver tissues. *Clinical biochemistry*, 38(11), 1009-1014.
- 74-** Rahman, T., Hosen, I., Islam, M. T., & Shekhar, H. U. (2012). Oxidative stress and human health
- 75-** Zerargui, F. (2018). *Activité antioxydante des extraits de racines Tamus communis L. et caractérisation des substances bioactives*(Doctoral dissertation).
- 76-** Toledano, J. M., Moreno-Fernandez, J., Puche-Juarez, M., Ochoa, J. J., & Diaz-Castro, J. (2021). Implications of Vitamins in COVID-19 Prevention and Treatment through Immunomodulatory and Anti-Oxidative Mechanisms. *Antioxidants*, 11(1), 5.
- 77-** Vagga, A. A., Butola, L. K., Khadhe, S. G., & Meshram, K. A. (2021). Association of Natural Antioxidants and Immunity in Covid-19 Pandemic. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 10(9), 613-9.
- 78-** Shahbaz, U., Fatima, N., Basharat, S., Bibi, A., Yu, X., Hussain, M. I., & Nasrullah, M. (2022). Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Aims Microbiology*, 8(1), 108.
- 79-** Ouda, M. H., Aziz, N. D., & Al-juhaishi, A. M. R. (2022). Role of Vitamins' Supplement in Fighting against Covid-19 infection: A review. *kerbala journal of pharmaceutical sciences*, 1(20).
- 80-** Abdrabbo, M., Birch, C. M., Brandt, M., Cicigoi, K. A., Coffey, S. J., Dolan, C. C., ... & Hati, S. (2021). Vitamin D and COVID-19: A review on the role of vitamin D in preventing and reducing the severity of COVID-19 infection. *Protein Science*, 30(11), 2206-2220.
- 81-** Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Geicu, O. I., Bileanu, L., & Serban, A. I. (2022). Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114175.

## Les références

---

- 82-** Rivas-Arancibia, S., Balderas-Miranda, J., Belmont-Zúñiga, L., Martínez-Jáquez, M., Hernández-Orozco, E., Cornejo-Trejo, V., ... & Martínez, E. R. (2020). Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, COVID-19 and Pollution. *Medical Research Archives*, 8(10).
- 83-** De Jesus, J. R., & de Araújo Andrade, T. (2020). Understanding the relationship between viral infections and trace elements from a metallomics perspective: implications for COVID-19. *Metallomics*, 12(12), 1912-1930.
- 84-** Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American journal of clinical nutrition*, 111(6), 1297-1299.
- 85-** Kumar, P., Kumar, M., Bedi, O., Gupta, M., Kumar, S., Jaiswal, G., ... & Jamwal, S. (2021). Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*, 29(4), 1001-1016.
- 86-** Polonikov, A. (2020). Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS infectious diseases*, 6(7), 1558-1562.
- 87-** Silvagno, F., Vernone, A., & Pescarmona, G. P. (2020). The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*, 9(7), 624
- 88-** Keles, E. S. (2020). Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes and New Infections*, 36, 100723.
- 89-** Ntyonga-Pono, M. P. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?. *The Pan African Medical Journal*, 35(Suppl 2).
- 90-** Wood, E., Hall, K. H., & Tate, W. (2021). Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'?. *Chronic diseases and translational medicine*, 7(1), 114-26.
- 91-** Ghaleh, H. E. G., Hosseini, A., Aghamollaei, H., Fasihi-Ramandi, M., Alishiri, G., Saeedi-Boroujeni, A., ... & Farnoosh, G. (2022). NLRP3 inflammasome activation and

## Les références

---

oxidative stress status in the mild and moderate SARS-CoV-2 infected patients: Impact of melatonin as a medicinal supplement. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 77(1-2), 37-42.

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

**93-** Soto, M. E., Guarner-Lans, V., Soria-Castro, E., Manzano Pech, L., & Pérez-Torres, I. (2020). Is antioxidant therapy a useful complementary measure for Covid-19 treatment? An algorithm for its application. *Medicina*, 56(8), 386.

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