

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 31 Octobre 2023

Par Mlle AFIF Sarah

**L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE : UN BIOMARQUEUR PROMETTEUR POUR
L'ÉVALUATION DE LA GRAVITE ET DE L'ÉVOLUTION DE LA COVID-19**

Membres du jury :

Président :

- Monsieur Philippe GERVOIS, Maître de Conférences, HDR, Pharmacien, UFR3S

Directeurs, conseillers de thèse :

- Madame Malika BALDUYCK, Praticien Hospitalier, HDR, Pharmacien, Centre de Biologie Pathologie de Lille, CHU de Lille
- Monsieur Farid ZERIMECH, Praticien Hospitalier, Médecin Biologiste, Centre de Biologie Pathologie de Lille, CHU de Lille

Assesseur :

- Monsieur Pascal PIGNY, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Centre de Biologie Pathologie de Lille, CHU de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur le Docteur Philippe GERVOIS,

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Malika BALDUYCK et Monsieur le Docteur Farid ZERIMECH,

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance envers vous pour avoir accepté de diriger ma thèse. Votre expertise, vos précieux conseils et votre soutien indéfectible ont été la pierre angulaire de cette thèse. Votre passion pour la recherche a été une source d'inspiration constante, m'encourageant à repousser mes limites.

Votre disponibilité et votre engagement m'ont été d'une aide inestimable tout au long de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers toute l'équipe du secteur BIC-MAUTO pour sa collaboration et sa précieuse contribution à ce travail : Emilie VAN NIEUWENHUYSE, Jordan SOUTIF, Camille BROUTIN et Mélanie SCHNEITER.

A Monsieur le Professeur Pascal PIGNY,

Je tiens à vous remercier de m'avoir accueillie dans votre laboratoire et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Aux Professeurs, Maîtres de conférences, intervenants de la Faculté de Pharmacie de Lille,

Je tiens à vous remercier pour votre engagement et votre contribution significative à ma formation académique.

A Mes parents,

Je tiens à exprimer toute mon affection pour le soutien inconditionnel que vous m'avez apporté tout au long de ces années d'études.

Ma réussite est indissociable de votre soutien et de vos sacrifices.

A Mounir et Feiza,

Je vous remercie pour votre soutien et pour m'avoir accompagné tout au long de ce travail.

A Madame le Docteur Annie VERGIN,

Je te remercie pour les enseignements et encouragements tout au long de mon cursus.

Je suis reconnaissante pour chaque moment à tes côtés.

A Monsieur le Docteur Johann PAUL,

Je tiens à vous remercier de m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie.

Vous m'avez beaucoup apporté. Vos valeurs et votre amour du métier m'inspirent au quotidien.

Observer votre dévouement envers les patients et votre engagement envers la santé publique m'a motivée à faire de mon mieux dans ce domaine.

A Mes ami.e.s,

Je vous remercie pour nos moments passés ensemble et d'avoir rendu ces années si joyeuses.

Table des matières

I- Contexte de l'émergence de la COVID-19	16
1. Rétrospective de l'apparition de la COVID-19.....	16
2. Présentation du virus : Le SARS-CoV-2.....	16
a) La phylogénie	16
b) La structure	17
c) Les moyens de transmission	20
II- De l'entrée du virus dans la cellule à la physiopathologie : les étapes cruciales de l'infection par le virus de la COVID-19.....	21
1. Pénétration du virus dans la cellule	21
2. De la réaction cellulaire à l'infection jusqu'à la physiopathologie.....	24
a) La pyroptose : un déclencheur de la réponse inflammatoire	24
b) Rôle des cytokines dans l'inflammation et la réponse immunitaire	24
c) Le rôle des polynucléaires neutrophiles dans la physiopathologie.....	27
d) Les signes cliniques attribuables à la COVID-19.....	28
III- Prise en charge médicale des patients COVID-19	30
1. Isolement des patients	30
2. Traitement symptomatique	31
a) Prise en charge des formes légères à modérées de la COVID-19.....	31
b) Prise en charge des formes graves ou critiques.....	31
3. Un traitement : le Paxlovid®	31
4. La Prévention de la COVID-19.....	32
IV- Importance de l'alpha-1-antitrypsine dans la COVID-19.....	36
1. Présentation de l'alpha-1-antitrypsine	36
a) Caractéristiques biochimiques, structurales et rôle de l'alpha-1-antitrypsine	36
b) Du gène à la protéine.....	39
c) Variabilité allélique et profil électrophorétique en isoélectrofocalisation	39
2. Le déficit en alpha-1-antitrypsine.....	41
a) Manifestations cliniques	41
i. Manifestations hépatiques.....	41
ii. Manifestations pulmonaires	42
iii. Manifestations dermatologiques : La panniculite.....	44
iv. Manifestations vasculaires : La vascularite	44
b) Stratégie de diagnostic du déficit en alpha-1-antitrypsine	45
i. Méthodes quantitatives	45
ii. Méthodes qualitatives.....	47
c) Arbre décisionnel et recommandations nationales pour le diagnostic du DAAT.....	48
d) Épidémiologie du déficit en alpha-1-antitrypsine	51
e) La prise en charge thérapeutique	51
i. Traitements non spécifiques	51
ii. Traitements spécifiques	52
3. L'impact de l'alpha-1-antitrypsine sur l'infection par le SARS-CoV-2.....	53
a) Évidences épidémiologiques : Explorations des liens entre l'alpha-1-antitrypsine et la COVID-19... ..	53
b) Explication physiopathologique de ce lien entre l'alpha-1-antitrypsine et la COVID-19	55
i. Inhibition de l'entrée du virus dans la cellule	55
ii. Inhibition de l'élastase des neutrophiles	56
iii. Régulation de l'inflammation	56
iv. Caractérisation de formes hypersialylées de l'alpha-1-antitrypsine	58

V. Emergence d'un projet de recherche : L'alpha-1-antitrypsine : un biomarqueur prometteur pour l'évaluation de la gravité et de l'évolution de la COVID-19.	61
1. Introduction.....	61
2. Matériels et méthodes	62
a) Design de l'étude et participants	62
i. Critères d'inclusion.....	62
ii. Critères d'exclusion	62
b) Données cliniques	63
c) Données biologiques.....	64
d) Analyse statistique	64
3. Résultats et discussion	64
a) Description de la collection biologique	64
b) Analyse descriptive de la population étudiée	66
c) Alpha-1 antitrypsine et COVID-19	71
4. Conclusion	73
5. Bibliographie.....	75
6. Index des figures	83
7. Index des tableaux	84

I- Contexte de l'émergence de la COVID-19

1. Rétrospective de l'apparition de la COVID-19

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables en relation avec une épidémiologie liée à un marché aux fruits de mer (1).

Cette infection virale dénommée COVID-19 (acronyme de "Coronavirus Disease 2019" en anglais) s'est rapidement propagée en Thaïlande, au Japon, en Corée du Sud, à Singapour et en Iran au cours des premiers mois.

Il s'en est suivie une large diffusion virale dans le monde entier, notamment en Espagne, en Italie, aux États-Unis, aux Émirats arabes unis et au Royaume-Uni.

Au moment où l'on a observé plus de 118 000 cas dans 114 pays et 4291 décès, l'OMS a déclaré l'épidémie de COVID-19 comme étant une pandémie le 11 mars 2020 (2).

Parmi les coronavirus pathogènes pour l'homme, deux ont été responsables d'épidémies : Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV acronyme de "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus " en anglais) qui est apparu à Guangdong dans le sud de la Chine en novembre 2002 et a entraîné près de 8000 infections, ainsi que le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) apparu en Arabie Saoudite en 2012 ayant entraîné près de 2400 cas d'infections (3).

Cependant, ces coronavirus n'ont jamais été déclarés comme étant à l'origine d'une pandémie à l'inverse du SARS-CoV-2 (2).

2. Présentation du virus : Le SARS-CoV-2

a) La phylogénie

Les Coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae.

Les Coronaviridae comprennent deux sous-familles : les Coronavirinae et les Torovirinae.

Les Coronavirinae sont divisés en quatre genres, appelés Alpha, Beta, Gamma et Delta coronavirus.

Le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV appartiennent au genre Betacoronavirus (4).

Le SARS-CoV-2 isolé en Chine est également un Betacoronavirus (1) (figure 1).

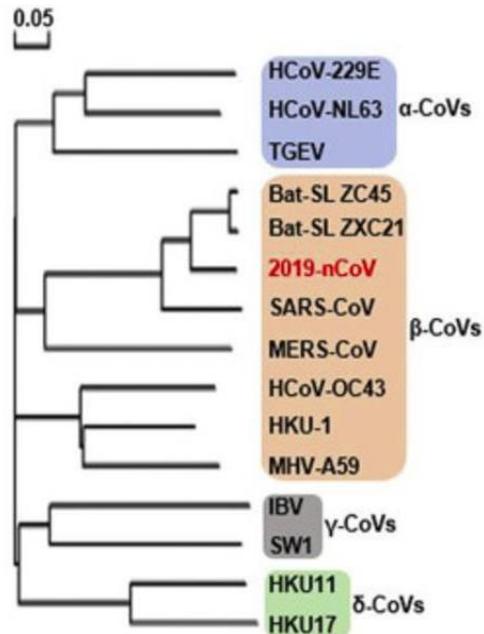


Figure 1 : L'arbre phylogénétique des coronavirus : en rouge le SARS-CoV-2 (5).

b) La structure

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé avec un génome à ARN simple brin de 29,9 Kb et de 100 à 160 nm de diamètre (6).

La nucléocapside est la structure qui protège le génome formé par les acides nucléiques et la capsid.

Il est important de noter que les coronavirus présentent une capsid hélicoïdale.

Concernant le génome, il est à noter également que les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, Open Reading Frame ORF (ORF1a et ORF1b) codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dépendant RNA Polymérase (5rdRP) qui code l'ARN polymérase ARN dépendante.

Les derniers tiers du génome code pour les protéines de structure (S, E, M, N) et les protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (7).

A l'extrémité 5' du génome les cadres de lecture ORF1a et ORF1b, codent pour 16 protéines non structurales (nsp1 à nsp16, nsp pour non structural protein) ; à l'extrémité 3' se trouvent les cadres de lecture codant pour les protéines structurales S (spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside) comme le montre la figure 2 (7).

Le gène codant pour la protéine de surface S est la région du génome qui subit la sélection positive la plus intense (7).



Figure 2: Organisation schématique du génome du SARS-CoV-2 (7).

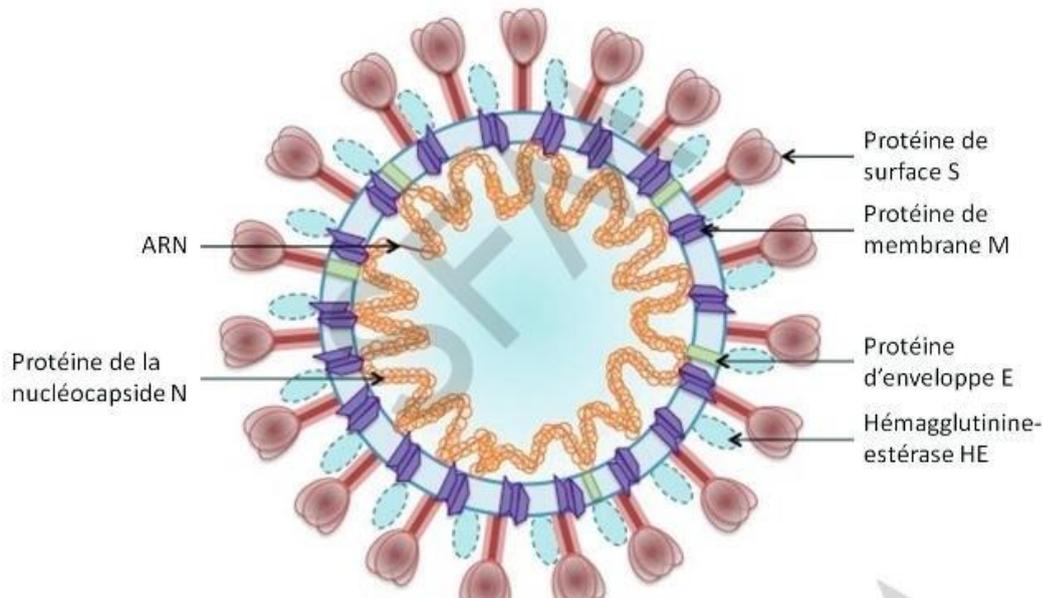


Figure 3 : Structure du SARS-CoV-2 (7).

La particule virale comporte cinq protéines de structure : la protéine de surface Spike S, la glycoprotéine d'enveloppe E, de membrane M, l'hémagglutinine-estérase HE et la protéine de capsid N.

Les protéines S, M, HE et E sont intégrées dans l'enveloppe virale tandis que la protéine N protège le génome de l'ARN viral (figure 3) (8).

La protéine Spike confère aux coronavirus, un aspect en couronne en microscopie électronique d'où l'appellation « Coronavirus » (9).

C'est une glycoprotéine membranaire de type I (10) qui forme un trimère ancré à la membrane virale par sa partie transmembranaire.

L'extrémité N-terminale se trouve du côté extracellulaire et possède un domaine globulaire externe appelé S1, où se trouve également le domaine de liaison au récepteur (RBD).

La partie C-terminale, appelée S2, comprend le peptide de fusion membranaire FP (11).

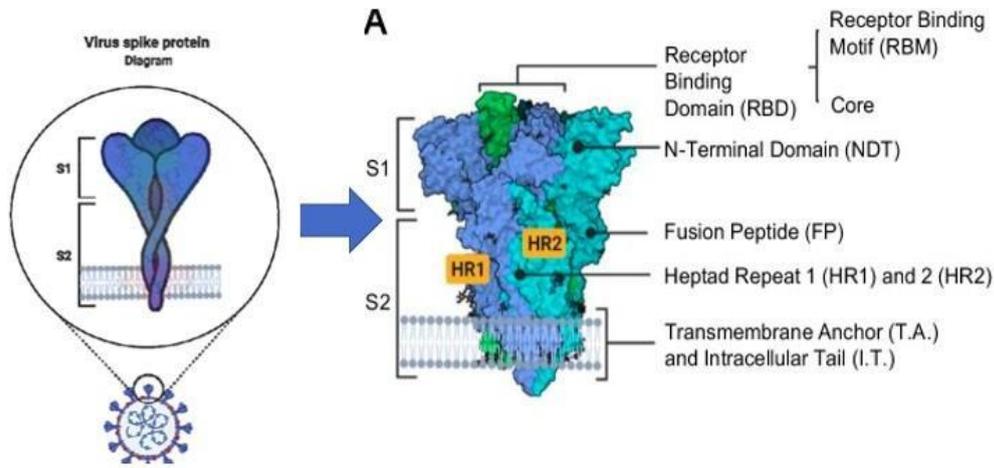


Figure 4 : Représentation de la protéine S (11, 12).

Le domaine de liaison au récepteur (RBD) est situé dans la partie S1 de la protéine S, ce RBD est également subdivisé en deux sous-domaines : le noyau et le motif de liaison au récepteur (RBM) (figure 4).

C'est précisément le RBM qui joue un rôle crucial en permettant la liaison avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) (11).

L'ACE2 est une enzyme qui s'oppose physiologiquement à l'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone. En effet elle dégrade l'angiotensine II en angiotensine (1-7) et atténue les effets de l'angiotensine II (vasoconstriction, rétention de sodium et fibrose). De plus, elle clive l'angiotensine I en angiotensine (1-9).

L'ACE2 est également le récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2 (13).

Plusieurs types de cellules expriment ce récepteur, notamment les pneumocytes de type II, les cellules cardiaques, intestinales, hépatiques et dans une moindre mesure, celles du système nerveux central (14) (figure 5).

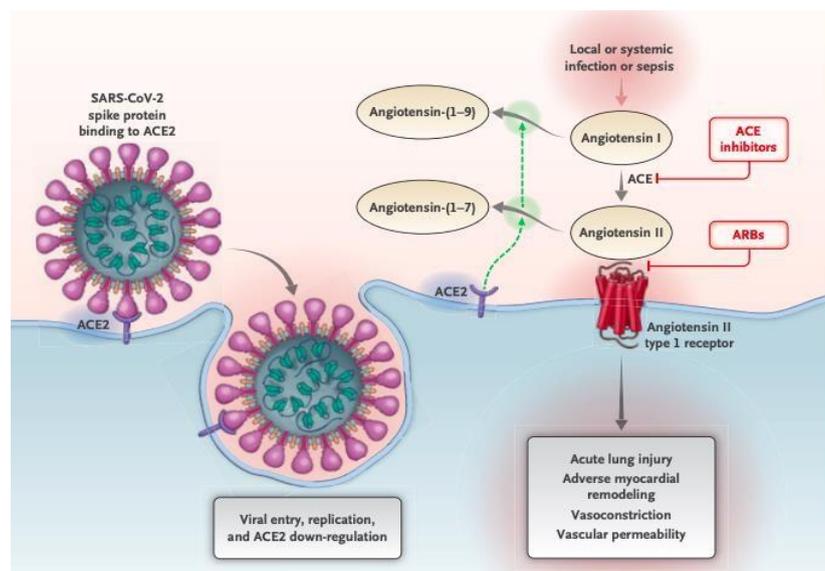


Figure 5: Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans le pneumocyte de type II grâce au récepteur ACE2 et son rôle physiologique dans la cellule (13).

Il est pertinent de noter que d'un point de vue génétique, il y a une forte similitude entre la séquence génomique du nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) et les autres virus de type Betacoronavirus. Cependant, l'analyse comparative a identifié un site de clivage reconnu par la furine dans la protéine S du SARS-CoV-2, qui est absent chez les autres Betacoronavirus (15).

La furine fait partie de la famille des protéases convertases. Elle joue un rôle clé dans le clivage de protéines de surface cellulaire (16).

c) Les moyens de transmission

Il est important de rappeler brièvement les modes de transmission des infections respiratoires virales.

Lorsqu'une personne infectée parle, tousse, crache ou éternue, elle projette des sécrétions respiratoires dans l'air sous forme de gouttelettes qui peuvent être inhalées par d'autres personnes et ainsi propager l'infection.

Les gouttelettes respiratoires émises peuvent varier en taille. Les plus grosses ont tendance à se déposer sur les surfaces, tandis que les plus petites peuvent se déshydrater pour former des particules appelées « droplet nuclei » qui restent en suspension dans l'air et peuvent être inhalées par d'autres personnes (17).

La transmission interhumaine du virus se produit principalement de manière directe par les gouttelettes respiratoires expulsées lorsqu'une personne infectée parle, tousse ou éternue (18).

Toutefois, la transmission peut également être indirecte, par contact avec des surfaces contaminées. Cette forme de transmission est appelée transmission Fomite (18).

En effet, le virus peut survivre plusieurs jours sur les surfaces inertes notamment l'acier inoxydable et le plastique, avec une viabilité qui peut atteindre environ 6 heures sur l'acier et 7 heures sur le plastique (19).

Une transmission indirecte est donc possible par les mains et les surfaces contaminées, notamment retrouvée en milieu de soins.

Bien que le virus ait été détecté dans des échantillons fécaux de patients infectés, la transmission potentielle fécale-orale n'a pas encore été clairement démontrée (20).

Maintenant que nous avons examiné la structure du virus, son génome ainsi que les modes de transmission, nous pouvons à présent appréhender les mécanismes pathogènes impliqués dans l'infection par le SARS-CoV-2.

II- De l'entrée du virus dans la cellule à la physiopathologie : les étapes cruciales de l'infection par le virus de la COVID-19

1. Pénétration du virus dans la cellule

Il apparaît intéressant d'effectuer un bref rappel sur le parenchyme pulmonaire, comprenant l'arbre bronchique, les alvéoles pulmonaires associée aux capillaires (figure 6).

Les alvéoles pulmonaires sont le siège des échanges gazeux entre l'air et le sang (21). La paroi alvéolaire, également appelée épithélium alvéolaire est constituée de trois types de cellules distinctes :

- Les cellules alvéolaires de type I, également désignées sous le nom de pneumocytes de type I occupent environ 97 % de la surface alvéolaire. Elles assurent une perméabilité optimale aux gaz.
- Les cellules alvéolaires de type II ou pneumocytes de type II, se distinguent par leur capacité à sécréter un surfactant pulmonaire. Cette substance réduit la tension superficielle entourant les alvéoles, facilitant ainsi les mouvements respiratoires.
- Les macrophages alvéolaires sont des cellules phagocytaires responsables de l'élimination des débris et des agents pathogènes.

La paroi alvéolaire entretient une proximité étroite avec le réseau formé d'une monocouche endothéliale.

L'espace interstitiel entre l'épithélium alvéolaire et les cellules endothéliales abrite des fibroblastes (22).

Il est important de souligner que les macrophages alvéolaires jouent le rôle de cellules sentinelles du système immunitaire inné dans les poumons (21).

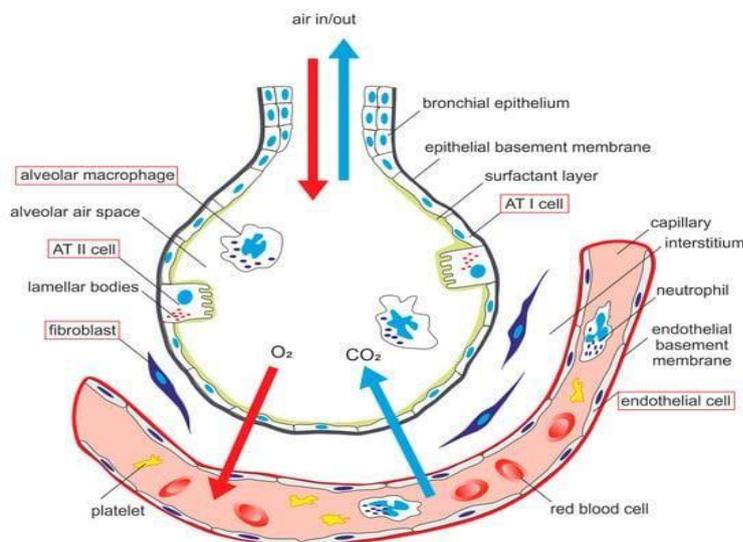


Figure 6 : Structure alvéolaire (23).

Le SARS-CoV-2 utilise la protéine S via son domaine de liaison au récepteur (RBD) pour reconnaître le récepteur cellulaire présent sur la cellule hôte, l'ACE2.

Cette reconnaissance, nécessite de rapprocher suffisamment les membranes du virus et de la cellule hôte grâce à une protéolyse de la protéine S au niveau d'un site de clivage S1/S2 pour permettre l'exposition de la sous-unité S2 et la fusion (24).

La protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) qui est colocalisée avec le récepteur ACE2, a été identifiée comme étant le principal moteur protéolytique de l'activation de la protéine S et de l'infection des voies aérodigestives par le SARS-CoV-2 (24).

La Synthèse de cette entrée est la suivante :

Première étape du processus d'entrée : la sous-unité S1 se lie au récepteur cellulaire via son RBD tandis que la sous-unité S2 facilite la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire.

Deux étapes de clivage protéolytique sont nécessaires après l'engagement de l'ACE2. Pour que la sous-unité S2 puisse permettre la fusion, il faut tout d'abord que la protéine S soit clivée par les protéases de la cellule hôte au niveau des sites S1/S2 et du site S2' ce qui entraîne l'activation de la protéine S (25).

Le premier site de clivage est localisé à la limite de S1/S2 et le second est localisé au S2' (figure 7).

Dans le cas du SARS-CoV-2, le site S1/S2 est clivé par la furine de la cellule hôte et le site S2' par TMPRSS2 (26) (figure 9).

Il convient de noter que le site de clivage entre les sous-unités S1 et S2 possède des résidus arginine multi basiques.

Celui-ci correspond à un site de clivage reconnu par la furine (Arg-Arg-Ala-Arg) qui n'est pas retrouvé chez les autres coronavirus. Cela suggère qu'il peut y avoir des différences biologiques significatives entre le SARS-CoV-2 et les autres coronavirus (27).

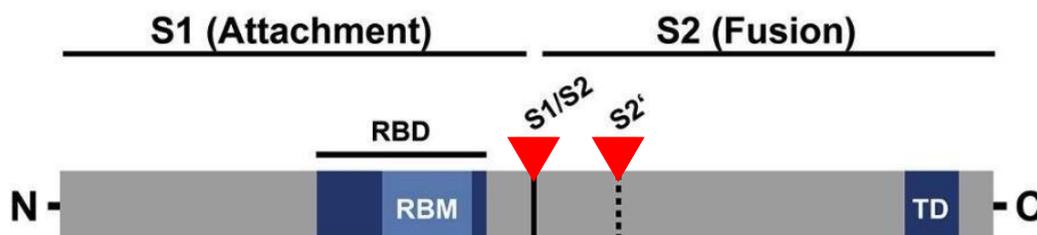


Figure 7 : Protéine S (Spike) de coronavirus : domaines fonctionnels (en bleu) et les sites de clivage (en rouge). RBD, domaine de liaison au récepteur ; RBM, motif de liaison au récepteur ; TD, domaine transmembranaire (25).

En effet, parmi les diverses variations génétiques, l'insertion d'un site de clivage par la furine protéase au niveau de la protéine S est une nouveauté dans le SARS-CoV-2 (28).

SARS-CoV-2	:	ASYQTQTN	SPRRARS	SVARSVASQS
SARS-CoV-1	:	ASYHTV	-----	SLLRSTSQKS
Bat-TG13	:	ASYQTQTN	-----	SRSRVASQES
MERS-CoV	:	PSTLT	----PR----	SV-RSVPGEM
PangoL-CoV	:	ASYQTQTN	-----	S--RSVSSKA

Figure 8 : Alignement des séquences des différentes protéines S des coronavirus (28).

L'existence du site de clivage par la furine dans la protéine S du SARS-CoV-2 confère une plus grande capacité de diffusion et de propagation du virus en raison de la présence de furine dans diverses cellules, en particulier dans les voies respiratoires humaines, augmentant ainsi la polyvalence du virus et son tropisme (27).

En plus de TMPRSS2 et de la furine protéase, la protéine S peut également être activée de manière protéolytique par d'autres protéases cellulaires telles que la trypsine et l'élastase (27).

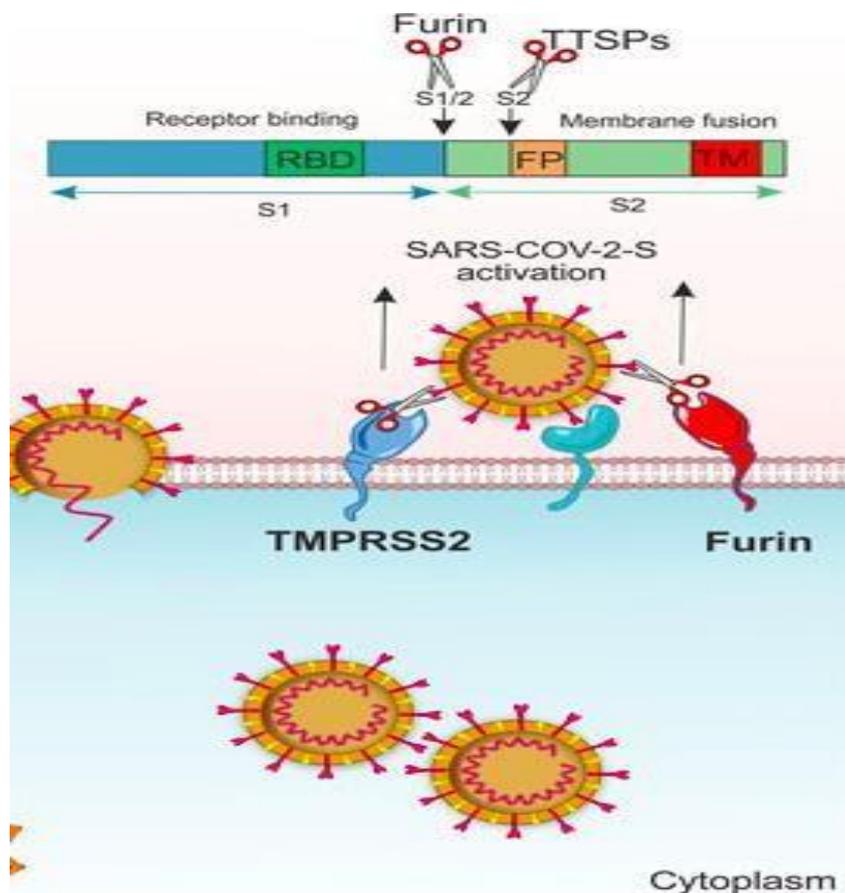


Figure 9: Représentation des deux étapes de clivage protéolytique de la protéine S, médiée par TMPRSS2 et la furine protéase (16).

Une fois le virus fusionné avec la cellule, il se retrouve dans le cytoplasme des cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, libérant son contenu viral à l'intérieur (29).

Les brins d'ARN viral se répliquent et se combinent avec la protéine N pour former la nucléocapside.

L'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (20).

2. De la réaction cellulaire à l'infection jusqu'à la physiopathologie

a) La pyroptose : un déclencheur de la réponse inflammatoire

La première réaction cellulaire à l'infection est la pyroptose.

La pyroptose est une forme de mort cellulaire programmée très inflammatoire souvent observée avec les virus cytopathiques et peut déclencher une libération de médiateurs inflammatoires.

Cette mort cellulaire accrue peut entraîner une libération massive de médiateurs inflammatoires. Les cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages alvéolaires détectent les motifs moléculaires associées aux agents pathogènes (PAMP) et aux dommages (DAMP) grâce à une variété de récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) (30).

Suite à l'infection virale, une réponse inflammatoire locale se produit, conduisant à une augmentation de la sécrétion de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6) et le chemokine ligand 2 (CCL2) aussi appelée monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) dans le sang des patients atteints (30).

Par ailleurs, les concentrations des interleukines IL-2, IL-8, IL-10 et TNF-alpha se sont également avérées élevées (31).

b) Rôle des cytokines dans l'inflammation et la réponse immunitaire

Les cytokines, des molécules clés de l'inflammation, sont essentielles pour la réponse immunitaire nécessaire à l'élimination des agents pathogènes (32).

L'interleukine 8 est une cytokine pro-inflammatoire qui participe au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles et qui a été identifiée dans la pathogénèse de cette maladie (33).

En réponse à l'infection, des médiateurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 sont produits mais ils sont insuffisants pour contrer l'hyper-inflammation (34).

Après la pyroptose, une réponse immunitaire locale est déclenchée, impliquant le recrutement de monocytes et macrophages qui libèrent des cytokines et initient les réponses immunitaires adaptatives des lymphocytes B et T.

Cette inflammation supplémentaire, accompagnée d'une boucle de rétroaction pro-inflammatoire, est favorisée par l'ajout d'Interféron gamma (IFN- γ) produit par les cellules T (30).

La réponse immunitaire saine permet de résoudre l'infection en attirant les cellules T spécifiques vers le site de l'infection pour éliminer les cellules infectées avant la propagation du virus. Cela diminue l'inflammation et permet aux patients de se rétablir. Cependant, dans certains cas, une réponse immunitaire dysfonctionnelle peut se produire, entraînant une pathologie pulmonaire grave.

Cette réponse immunitaire défectueuse peut conduire à une accumulation excessive de cellules immunitaires dans les poumons, causant une surproduction de cytokines pro-inflammatoires qui endommagent l'infrastructure pulmonaire (30) (figure 10).

Les patients gravement atteints de COVID-19, nécessitant des soins intensifs, présentent des taux de cytokines élevés, en particulier l'interleukine 6 qui continue d'augmenter avec le temps, et ces taux sont relativement plus élevés chez les non-survivants.

La réponse immunitaire exacerbée de l'hôte, appelée tempête de cytokines, a été rapportée comme étant plus nocive que l'infection virale elle-même (35). En effet, cette tempête de cytokines (en anglais cytokine storm) peut circuler dans d'autres organes et causer des lésions multi-organes. De plus des études suggèrent que la mort de certains patients atteints de COVID-19 peut être due à une réponse immunitaire extrême, avec la libération importante de cytokines, telles que l'IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, le TNF- α et l'INF- γ (30).

Dans l'hypothèse de cas graves, les cellules immunitaires recrutées pourraient produire des médiateurs qui, en excès, pourraient activer davantage de cellules immunitaires, créant ainsi une boucle de rétroaction positive qui rompt l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (34).

Lorsque la tempête de cytokines se produit, elle peut endommager les poumons en libérant les protéases et les espèces réactives de l'oxygène, en plus des dommages causés directement par le virus.

Cette association peut être responsable de lésions alvéolaires diffuses, notamment une desquamation des cellules alvéolaires et un œdème pulmonaire.

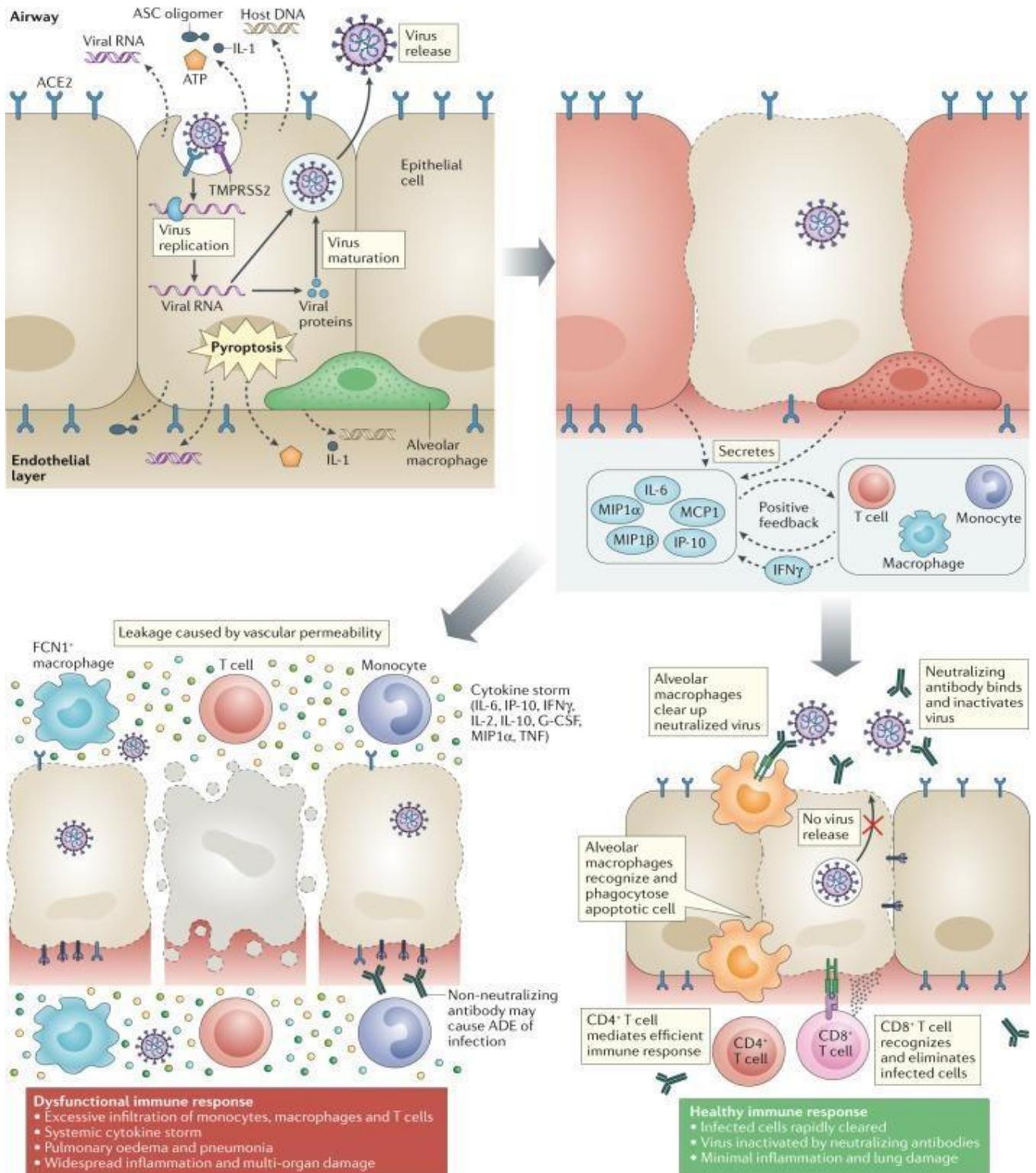


Figure 10 : Chronologie des évènements durant l'infection à SARS-CoV-2 (30).

La gravité de l'infection est corrélée à la survenue de la tempête de cytokines, qui est également considéré comme l'une des principales causes du syndrome de détresse respiratoire aiguë et de la défaillance multi-viscérale, étroitement associées à la gravité et à la progression de la COVID-19 (30) (figure 12).

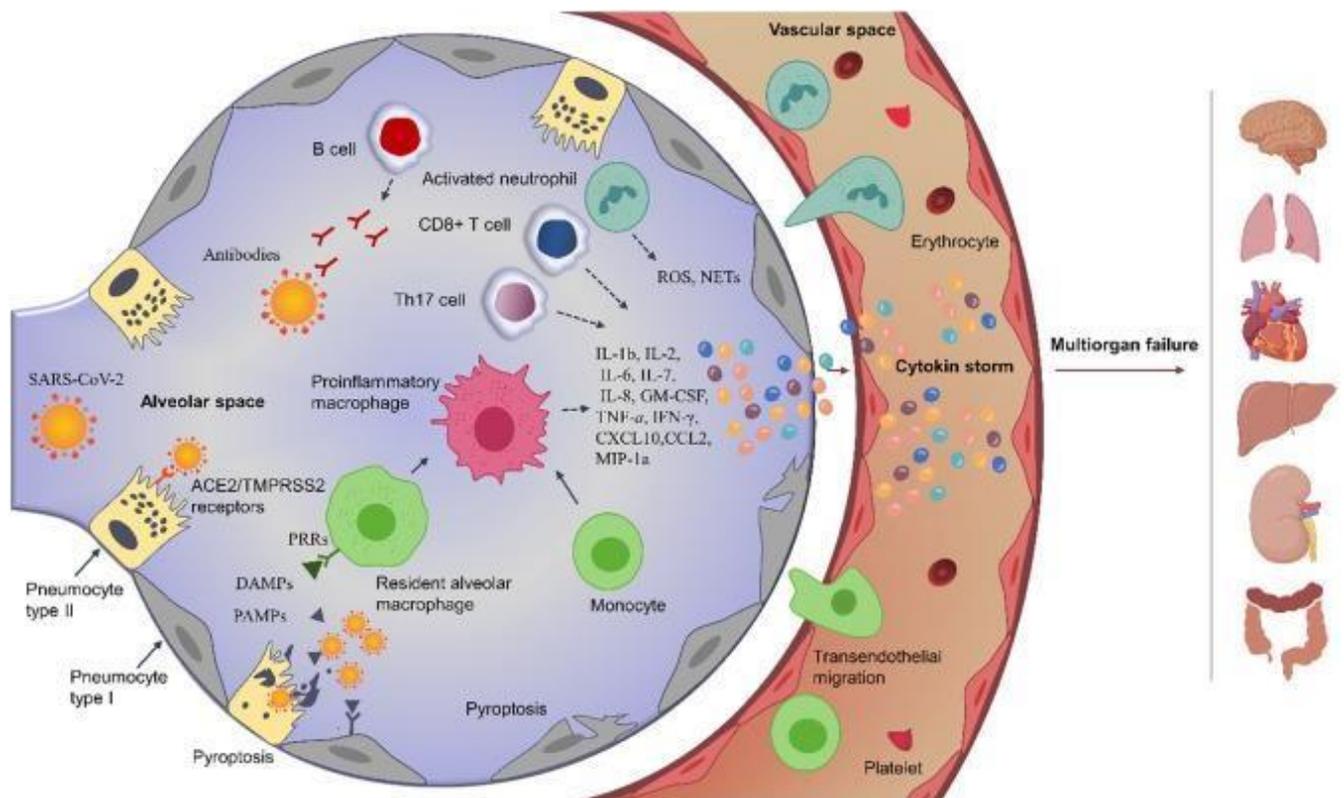


Figure 11 : Illustration schématique de l'hyper-inflammation induite par la COVID-19 (36).

c) Le rôle des polynucléaires neutrophiles dans la physiopathologie

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont à la fois bénéfiques et nuisibles, car leur activation excessive, prolongée ou dans un endroit inapproprié peut causer des dommages tissulaires importants, contribuant ainsi à la physiopathologie de diverses maladies inflammatoires aiguës ou chroniques (37).

Dans les infections graves causées par le SARS-CoV-2, une réaction inflammatoire sévère peut se produire en raison du recrutement et de l'infiltration de neutrophiles dans différents organes, entraînant la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NETs).

La formation de NETs implique différentes enzymes, notamment l'élastase des neutrophiles (38).

L'élastase des neutrophiles, qui est une l'une des protéases à sérine des neutrophiles les plus puissantes, est stockée dans les granules azurophiles de ces derniers et appartient à la famille des sérine-protéinases de type chymotrypsines (39).

Bien qu'elle joue un rôle important dans la lutte contre les agents pathogènes, elle peut également contribuer aux manifestations de la maladie si elle n'est pas maîtrisée.

En effet elle peut infliger des dommages directs à la paroi alvéolaire en digérant des composants structurels tels que l'élastine et le collagène (39).

Les polynucléaires neutrophiles activés participent à la lutte contre le virus en produisant des NETs et peuvent également endommager les cellules environnantes en libérant excessivement des leucotriènes et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (34).

Par conséquent, une activation excessive des neutrophiles peut également endommager les cellules environnantes et dissoudre les tissus conjonctifs (40).

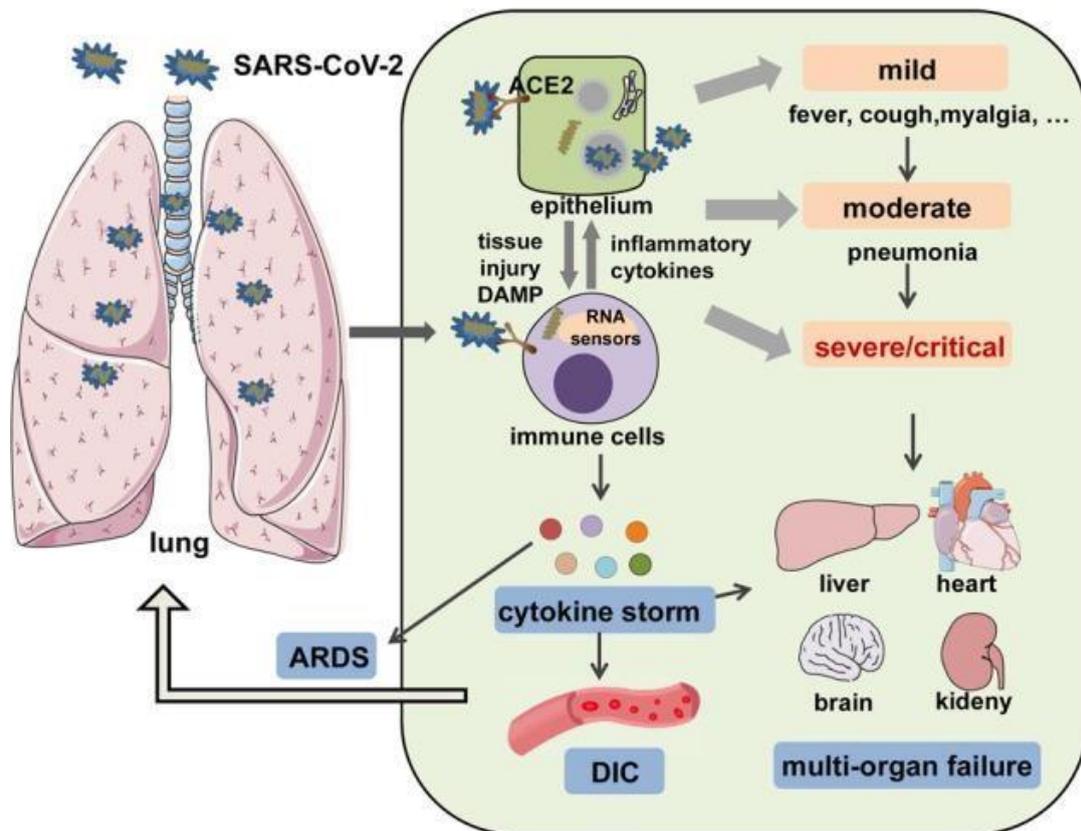


Figure 12 : Manifestations cliniques systémiques de la COVID-19 (34).

d) Les signes cliniques attribuables à la COVID-19

Il est important de noter que le récepteur ACE2 se trouve dans les pneumocytes, le tube digestif, les hépatocytes, le tissu cérébral, les segments tubulaires rénaux et les cellules myocardiques, ce qui explique la propagation du virus dans ces tissus (20).

Les symptômes de l'infection peuvent être légers à modérés et incluent de la fièvre, de la toux, de la fatigue, des expectorations, une dyspnée, des myalgies, des céphalées, une perte de l'odorat et une perte du goût (41).

Des douleurs thoraciques, des maux de gorge, des diarrhées, des douleurs abdominales, une congestion nasale ou une rhinorrhée, ainsi que des nausées et des vomissements ont été signalés moins fréquemment (42).

Le tableau clinique au cours des formes légères COVID-19 est non spécifique et est dominé par des symptômes généraux et oto-rhino-laryngé (ORL), ce qui peut rendre le diagnostic difficile (43).

Bien que l'atteinte respiratoire soit la forme clinique prédominante, les autres organes sont moins fréquemment touchés.

Des lésions cutanées, telles que des engelures ou des érythèmes faciaux violacés aux extrémités des membres, ainsi que des lésions urticariennes ont également été signalées (44).

Comme mentionné précédemment, le récepteur ACE2 est présent dans de nombreux tissus de l'organisme y compris dans le système nerveux central.

Cela explique les manifestations neurologiques observées chez les patients atteints de COVID-19, telles que les céphalées, l'anosmie et l'agueusie.

L'anosmie et l'agueusie sont des signes cliniques évocateurs de la COVID-19, résultant de l'inflammation de la muqueuse nasale, de l'altération du neuroépithélium olfactif et du transport rétrograde du SARS-CoV-2 le long des nerfs olfactifs.

La présence du virus dans le liquide cérébro-spinal (LCS) vient renforcer l'hypothèse de la responsabilité du SARS-CoV-2 (45).

Les formes modérées présentent des signes cliniques de pneumonie tels que fièvre, toux, dyspnée et respiration rapide, mais sans signes de pneumonie sévère comme une saturation en oxygène inférieure ou égale à 90 % en air ambiant (46).

Les images scanographiques montrent souvent une atteinte pulmonaire bilatérale à prédominance périphérique, avec une lésion radiologique caractéristique en « verre dépoli » (44).

L'aggravation de la COVID-19 survient le plus souvent chez les personnes âgées et/ou qui ont des problèmes de santé préexistants.

En effet, les comorbidités les plus fréquentes chez les patients atteints de la COVID-19 sont l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, la maladie rénale chronique mais aussi le cancer, les maladies neurodégénératives et l'obésité (47).

L'âge serait un facteur de risque de sévérité de la COVID-19, probablement expliqué par l'état général du système immunitaire chez les personnes âgées (48).

Environ 15 % des patients nécessitent une hospitalisation définie par des signes cliniques de pneumonie avec fréquence respiratoire > 30 respirations/min ou une SpO₂<90% (Saturation pulsée en oxygène) en air ambiant et chez un peu moins de 5 % des patients, une forme « critique » se développe, caractérisée par une détresse

respiratoire, un choc septique ou une défaillance multiviscérale, nécessitant parfois une admission en réanimation.

Les détresses respiratoires (SDRA) représentent la majorité des complications, mais d'autres complications peuvent survenir telles que des arythmies, les cardiomyopathies et des tableaux de sepsis (44, 49).

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une forme grave d'insuffisance respiratoire qui se caractérise par une atteinte pulmonaire inflammatoire aiguë diffuse entraînant une perméabilité des capillaires alvéolaires et un œdème pulmonaire. Sur le plan clinique le SDRA se manifeste par une hypoxémie et une détresse respiratoire (50).

Il est fréquent de constater des complications thromboemboliques dans le cadre de la COVID-19, ainsi que des manifestations neurologiques telles que la myélite para-infectieuse, le syndrome de Guillain-Barré et les encéphalites aiguës.

De plus, l'atteinte rénale est souvent associée à des défaillances multi-organiques (44).

III- Prise en charge médicale des patients COVID-19

1. Isolement des patients

La prise en charge des patients asymptomatiques est conditionnée par leur statut vaccinal

Chez les patients ayant un schéma vaccinal complet :

Un isolement des patients est nécessaire. En effet, l'isolement des patients dure 7 jours à partir de l'apparition des symptômes. Une levée de l'isolement est possible à J5 avec un résultat de test antigénique et en l'absence de signes cliniques d'infection depuis 48h.

Si ce test réalisé à J5 est positif, l'isolement est de 7 jours au total.

Chez les patients non vaccinés ou ayant un schéma vaccinal incomplet :

Un isolement des patients est nécessaire pendant 10 jours à partir de l'apparition des symptômes.

Une levée d'isolement possible à J7 avec un résultat de test antigénique ou RT-PCR négatif (et en l'absence de signes cliniques d'infection depuis 48h).

Si ce test réalisé à J7 est positif, l'isolement est de 10 jours au total (51).

Depuis, le 1er février 2023, conformément aux recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP), les personnes testées positives à la COVID-19 ne doivent plus s'isoler systématiquement. Les personnes asymptomatiques ayant été en contact

avec elles ne doivent plus obligatoirement réaliser un test de dépistage 2 jours après avoir appris leur situation (52).

2. Traitement symptomatique

a) Prise en charge des formes légères à modérées de la COVID-19

Il est possible de mettre en place un traitement symptomatique et une surveillance.

Le traitement repose sur la lutte contre l'hyperthermie avec du paracétamol, le repos et l'hydratation.

Noter qu'il est important d'éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à l'exception de ceux utilisés dans le traitement d'une maladie chronique dont le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

De même, dans les cas simples de COVID-19 sans critères de gravité ou de comorbidité, une antibiothérapie n'est pas nécessaire car les co-infections bactériennes sont rares (53).

La saturation en oxygène doit être surveillée deux fois par jour chez les patients présentant des signes respiratoires.

b) Prise en charge des formes graves ou critiques

Les présentations cliniques de la COVID-19 d'emblée graves ou s'aggravant nécessitent une hospitalisation.

En cas de signes de détresse respiratoire une oxygénothérapie est instaurée, mais dans les cas les plus graves, une ventilation mécanique par intubation peut être nécessaire pour aider le patient à respirer. Un traitement par corticostéroïdes tel que la dexaméthasone est parfois utile pour réduire l'inflammation pulmonaire.

En cas de co-infection bactérienne documentée ou dans le but de prévenir une infection secondaire à une ventilation mécanique, il est parfois nécessaire de faire appel à une antibiothérapie (49).

Le traitement par des antiviraux est dans certains cas utilisé.

3. Un traitement : le Paxlovid®

Le Paxlovid® est un traitement qui peut être prescrit dans les 5 premiers jours après l'apparition des symptômes chez les adultes à risque de forme grave, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

Il peut également être prescrit chez les patients adultes à risque de forme grave de COVID-19 quels que soient leurs âges et leur statut vaccinal, tels que les patients immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque, ainsi que les patients de plus de 65 ans présentant des facteurs de risque de développer des formes

graves, en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.

Le Paxlovid® est disponible à l'officine depuis le 4 février 2022 et ne peut être obtenu que sur prescription médicale.

Il s'agit d'une association entre le Nirmatrelvir et le Ritonavir.

Le Nirmatrelvir agit en ciblant l'enzyme nécessaire à la réplication virale du SARS-CoV-2, la protéase 3C-like, ce qui permet de bloquer la réplication du virus dans l'organisme (figure 13).

Le Ritonavir est associé au Nirmatrelvir pour augmenter les concentrations plasmatiques de ce médicament en inhibant le métabolisme du Nirmatrelvir médié par le cytochrome 3A (54).

Des études ont montré que ce médicament, lorsqu'il est prescrit dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, peut réduire le risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 chez les patients non vaccinés d'environ 87,8 % (55).

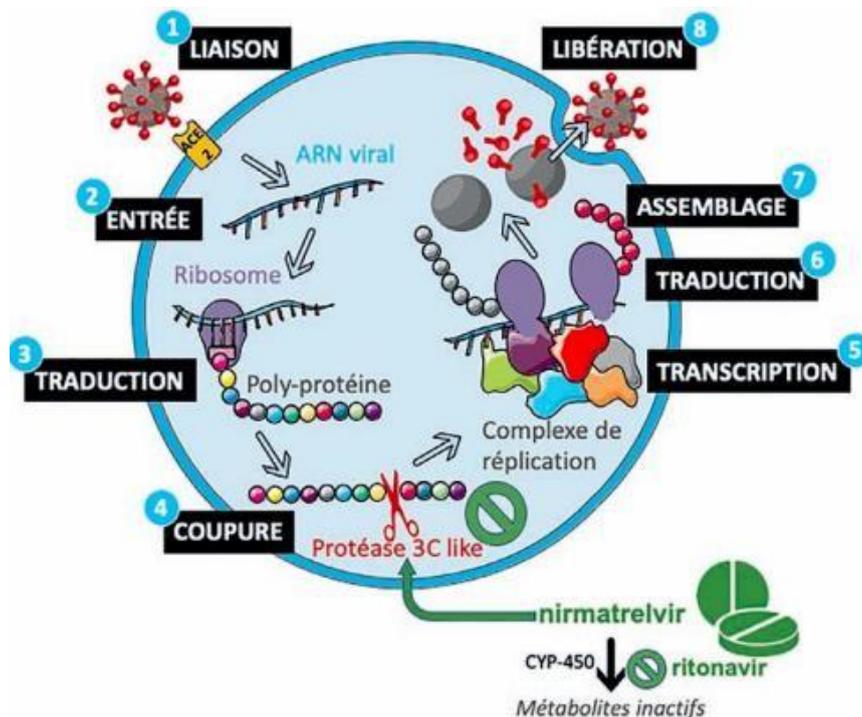


Figure 13 : Mécanisme d'action du Paxlovid® (54).

4. La Prévention de la COVID-19

Les recommandations pour prévenir la transmission de la COVID-19 incluent les gestes barrières suivants (figure 14) :

Le port du masque est fortement recommandé dans les lieux clos et de promiscuité et dans les grands rassemblements, pour les personnes fragiles.

Le masque demeure recommandé :

- Dans les lieux clos et de promiscuité et les transports collectifs (métro, train, autobus, avion...);
- Dans les grands rassemblements, y compris à l'extérieur, pour les personnes fragiles en raison de leur âge ou de leurs pathologies ;
- En présence de personnes âgées, immunodéprimées ou souffrant de maladies chroniques ;
- Pour les personnes fragiles (personnes âgées ou immunodéprimées...);
- Dans les établissements hospitaliers et pour les personnes âgées ;
- En cas de symptômes et jusqu'à 7 jours en cas de statut de contact à risque ou en sortie d'isolement.

Les gestes barrières :

- Aérer les pièces pour éviter que les gouttelettes de salive ne restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures ;
- Se laver les mains soigneusement à l'eau et au savon, ou utiliser une solution hydro alcoolique ;
- Nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment touchées ;
- Éviter les espaces clos et très fréquentés où il y a un contact étroit avec d'autres personnes ;
- Éviter les foules et les contacts étroits avec d'autres personnes ;
- Maintenir une distance physique d'au moins 1 mètre avec les autres ;
- Se faire vacciner et suivre les recommandations des autorités sanitaires (56).



Figure 14 : Guide pour la prévention de la COVID-19 (57).

La vaccination est une stratégie importante pour lutter contre la pandémie de COVID-19. Plusieurs vaccins ont été développés et sont actuellement disponibles. La protéine S, qui est le composant le plus immunogène du virus, est la source d'antigène la plus importante pour le développement de vaccins (58).

Les vaccins de BioNtech-Pfizer et de Moderna sont des vaccins à ARN messenger qui codent pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2.

Ils sont encapsulés dans des nanoparticules lipidiques pour une livraison plus efficace dans les cellules hôtes (59).

En revanche, le vaccin développé par Novavax et Sanofi utilise une protéine recombinante associée à un adjuvant pour stimuler réponse immunitaire (60, 61).

Les recommandations pour la vaccination contre la COVID-19 peuvent varier selon les pays et les populations concernées.



accin COVID-19
TOUS VACCINÉS, TOUS PROTÉGÉS

QUEL VACCIN POUR QUEL PUBLIC ?

Rappel				
👤 Âge	👤 Situation	📄 Pfizer bivalent	📄 Moderna bivalent	📅 Quand ?
80 ans et plus ou résident d'EHPAD ou USLD quel que soit l'âge		✓	✓	2 fois par an, au printemps et à l'automne
Tous âges	Immunodéprimé, personne à très haut risque de forme grave*	✓	✓ (à partir de 30 ans)	
65 ans et plus		✓	✓	Tous les ans à l'automne
Entre 30 et 64 ans	Atteint de comorbidités	✓	✓	
Jusqu'à 29 ans		✓**		

*Selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision partagée avec l'équipe soignante.
** Pour la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 11 ans, le vaccin Pfizer souche Wuhan (6 mois-4 ans et 5-11 ans) est utilisé quel que soit le rang de l'injection.

Primo-vaccination			
👤 Âge	👤 Situation	📄 Pfizer	📄 Moderna
6 mois à 4 ans	à risque ou vivant dans l'entourage d'immunodéprimés.	✓ forme 6 mois-4 ans	
5 à 11 ans		✓ forme 5-11 ans	
12 à 29 ans		✓	
30 ans et plus		✓	✓

✓ **Les vaccins Sanofi et Novavax doivent être utilisés en seconde intention.**
Les vaccins Sanofi et Novavax peuvent être utilisés en seconde intention, et suivant une même fréquence que les vaccins à ARNm indiqués ci-dessus, pour les limites d'âge suivantes :
• Novavax : en primovaccination et en rappel à partir de 12 ans
• Sanofi : en rappel à partir de 18 ans

✓ **Le délai à respecter après la dernière injection ou infection est de 6 mois pour tous.**

La vaccination est possible auprès des professionnels de santé (pharmaciens, médecins, infirmiers...) ou à domicile.
Pour trouver le lieu de vaccination le plus proche, rendez-vous sur www.sante.fr

Pour connaître toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur : www.sante.gouv.fr/vaccin-covid-19

Figure 15 : Recommandations de Primo-vaccination contre la COVID-19(Primo-Vaccination en France au 27/04/2023

Un rappel sera également recommandé à l'automne 2023 et les personnes ciblées sont les suivantes :

- Toutes les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Les personnes, âgées de plus de 6 mois, atteintes de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie (hypertension artérielle compliquée, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, diabète, obésité, cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- Les personnes immunodéprimées ;
- Les femmes enceintes ;
- Les résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et unités de soins de longue durée (USLD) ;
- Les personnes à très haut risque de forme grave selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision partagée avec les équipes soignantes ;
- Les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial.

Pour ces personnes, la vaccination contre la COVID-19 est très fortement recommandée, néanmoins toute personne souhaitant se faire vacciner, même si elle ne fait pas partie de la cible, peut recevoir une injection contre la COVID-19.

Pendant cette campagne, des vaccins adaptés au variant XBB.1.5 seront utilisés préférentiellement (62).

IV- Importance de l'alpha-1-antitrypsine dans la COVID-19

1. Présentation de l'alpha-1-antitrypsine

a) Caractéristiques biochimiques, structurales et rôle de l'alpha-1-antitrypsine

Tout a commencé lorsque Schultze et al (63) ont isolé une protéine responsable de l'activité antiprotéasique dans le sang, qu'il a nommée l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) en raison de sa capacité à inhiber la trypsine pancréatique.

Les travaux de Laurell et Eriksson ont permis pour la première fois, la description et la caractérisation du déficit en alpha-1-antitrypsine en tant qu'entité clinique distincte (64). L'A1AT est une glycoprotéine de masse moléculaire de 52 kDa, constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 394 acides aminés contenant 10 à 15% de sucres qui s'organisent en trois chaînes N-glycanniques (65).

Elle est essentiellement synthétisée par les hépatocytes, mais aussi par les monocytes, les macrophages alvéolaires, les pneumocytes de type II (cellules épithéliales pulmonaires) et les cellules épithéliales intestinales (66).

L'A1AT a une durée de vie de 4 à 5 jours et sa concentration plasmatique varie de 0,9 à 2,0 g/L.

L'A1AT est produite de manière constitutive par le foie, mais en cas d'inflammation, d'infection, de cancer ou de grossesse, sa production est régulée positivement, ce qui en fait une protéine positive de la phase aiguë de la réaction inflammatoire (66-68).

La concentration circulante en A1AT peut être diminuée par défaut de synthèse hépatique, par fuite urinaire ou digestive ou enfin par hyperconsommation au niveau des foyers inflammatoires.

La structure secondaire de l'A1AT s'organise en 3 feuillets plissés β (A à C), 9 hélices α et une boucle réactive mobile, dénommée Reactive Center Loop (RCL) (69) (figure 16).

Il existe au sein de cette structure 2 liaisons électrostatiques qui stabilisent la molécule. Celles-ci sont engagées d'une part entre un résidu de Lysine en position 290 et un résidu d'acide Glutamique en position 342 et d'autre part entre un résidu de Lysine en position 387 et un résidu d'acide Glutamique en position 264.

Le RCL composé d'une vingtaine d'acides aminés est une région importante pour l'interaction initiale avec la protéase cible, son site actif étant centré sur la Méthionine en position 358 de l'axe peptidique (69).

La structure tertiaire acquise par repliement de la protéine qui doit être « correct » est indispensable à sa sécrétion (70).

D'autre part, Il existe une hétérogénéité de glycosylation qui se traduit par la présence de 8 isoglycoformes de la protéine dont 5 sont prédominantes dans le sérum, qui sont caractérisées par Isoelectrofocalisation (IEF).

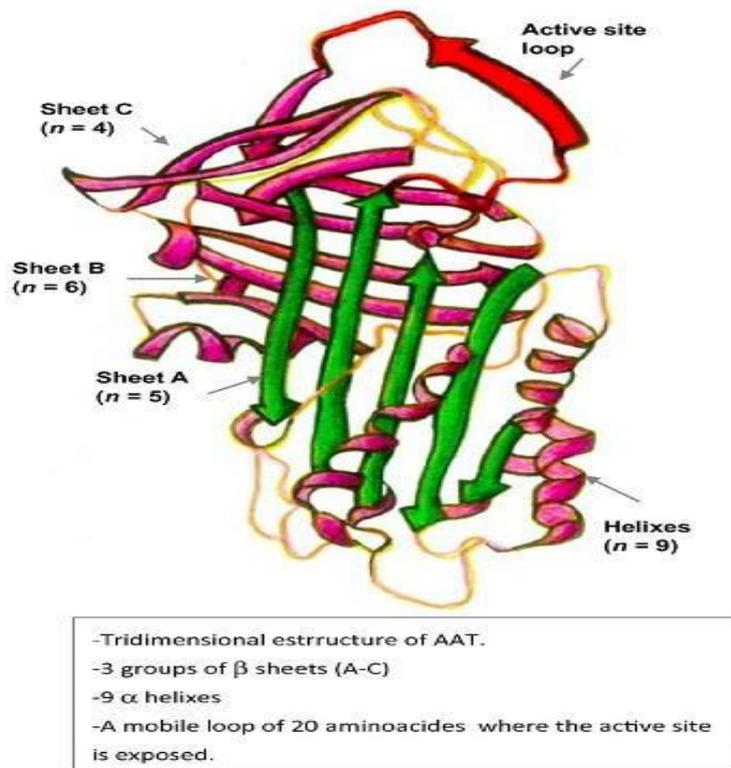


Figure 16 : Structure tridimensionnelle de l'alpha-1-antitrypsine (71).

L'A1AT est une protéine circulante essentielle chez les humains, qui joue un rôle crucial dans la préservation de l'intégrité du parenchyme pulmonaire en inhibant les protéases. C'est la principale antiprotéase du sérum humain.

Elle est responsable de l'inhibition des protéases, protégeant ainsi les tissus pulmonaires des attaques protéolytiques par les enzymes qui sont des protéases à sérine, comme la cathepsin G, la proteinase 3 (PR3) et l'élastase leucocytaire des polynucléaires neutrophiles (NE) qui est l'enzyme cible, libérées par dégranulation des polynucléaires neutrophiles lors de réactions inflammatoires (72).

Comme mentionné précédemment, le RCL joue un rôle de grande importance. En effet, la première étape du processus d'inhibition des protéases implique l'interaction du RCL avec le site actif de la protéase. Cette protéase reconnaît l'A1AT en tant que substrat et forme une liaison covalente avec le site actif de l'A1AT déclenchant le clivage du RCL, constituant ainsi le « morceau de fromage » du « piège à souris » (73, 74).

Ce RCL clivé, s'insère sur le feuillet β pour former un feuillet β additionnel.

En conséquence de cette interaction, la protéase liée au RCL devient inactivée, étant incapable de se détacher du complexe formé avec l'A1AT (72) (figure 17).

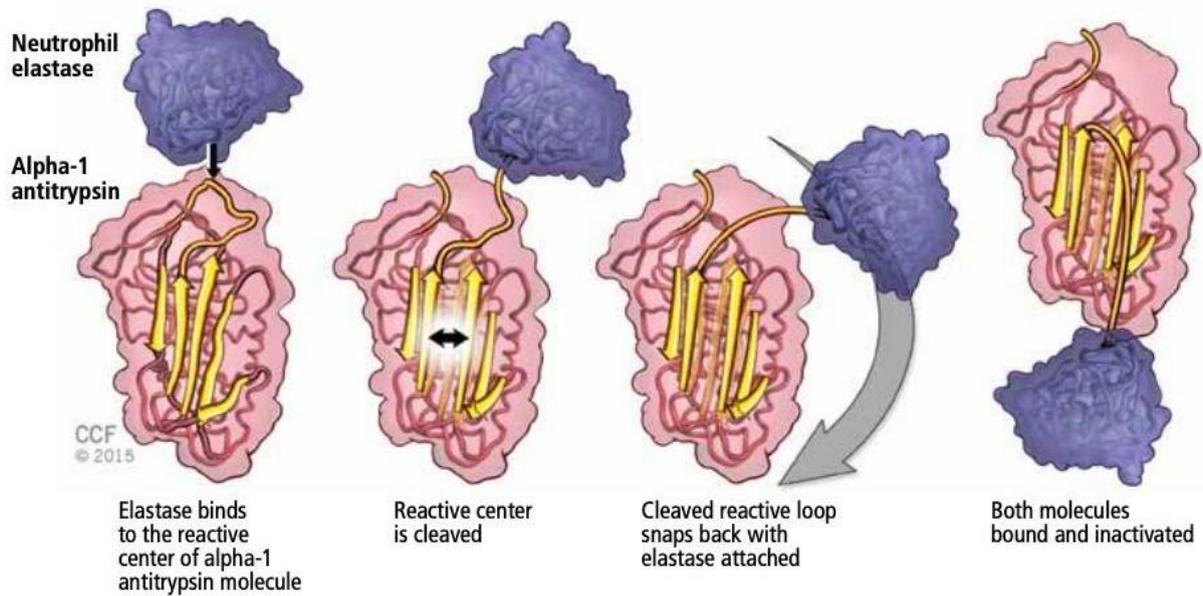


Figure 17 : Mécanisme de type « piège à souris » de l'A1AT lors de l'inactivation des protéases (74).

L'A1AT est également impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire, en particulier en modulant la phase aiguë de l'inflammation. Elle exerce une régulation sur l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 8 (IL-8) et le facteur de croissance tumoral (TNF- α). Par ailleurs, l'A1AT contribue activement à la régulation de l'apoptose (75).

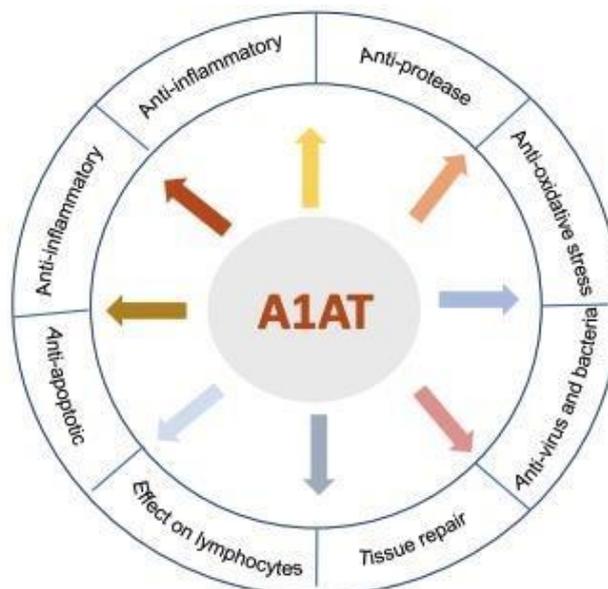


Figure 18 : Rôles de l'A1AT (75).

b) Du gène à la protéine

L'A1AT est codée par le gène *SERPINA1* et appartient à la superfamille des Serpines, en raison de sa capacité à inhiber les protéases à sérine, d'où le nom SERine Protease INhibitor.

D'autres membres de cette superfamille ont un rôle comme antiprotéases, telles que l'antithrombine, l' α -2-antiplasmine et l' α -1-antichymotrypsine (76).

La transcortine (CBG) et la globuline liant la thyroxine (TBG) n'ont pas cette activité antiprotéasique mais permettent d'autres fonctions telles que le transport d'hormones (77).

Le gène *SERPINA1* est localisé sur le bras long du chromosome 14 en position 14q31-32.3 et organisé en 4 exons codants (II, III, IV et V), 3 exons non codants (IA, IB et IC) et six introns (69) (figures 19 et 21).

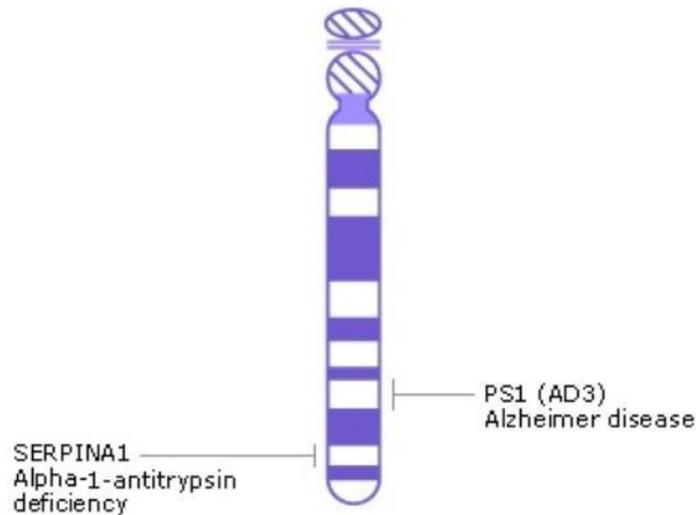


Figure 19 : Représentation du locus de l'A1AT sur le chromosome 14 (78).

c) Variabilité allélique et profil électrophorétique en isoélectrofocalisation

Il existe un polymorphisme génétique important pour cette antiprotéase. Plus de 200 allèles différents ont été caractérisés (70).

Le variant le plus fréquent dans la population d'origine caucasienne est le variant Pi M. Ce variant donne lieu à une concentration en A1AT circulante normale (0,9 à 2,0 g/L). Les variants déficitaires, les plus fréquents sont les variants Pi Z (c.1024 G>A ; p.Glu342Lys) et Pi* S (c.791 A>T ; p. Glu264Val) mais d'autres variants déficitaires existent également tels que Pi*Mmalton, Pi*Mprocida et Pi*Mheerlen. De plus, le variant Null (Q0) entraîne une absence totale d'alpha-1-antitrypsine. Le variant Pi*F (c.667C>T ; p.Arg223Cys) conduit à une concentration normale en A1AT mais la protéine est dysfonctionnelle (79).

Les différents variants de l'A1AT, pour un grand nombre d'entre eux, sont caractérisés par IEF en gel d'agarose, dans un gradient de pH comme décrit (80).

Dans ce système d'IEF, chaque variant protéique de l'A1AT se caractérise par cinq isoglycoformes représentées par deux bandes majeures (4 et 6) et trois bandes mineures (2,7 et 8). Toutes les protéines d'A1AT de plus grande mobilité que la protéine Pi*M sont désignées par une lettre de l'alphabet située entre A et M (anodique) et celles de mobilité plus faible par une lettre comprise entre M et Z (cathodique) (figure 20).

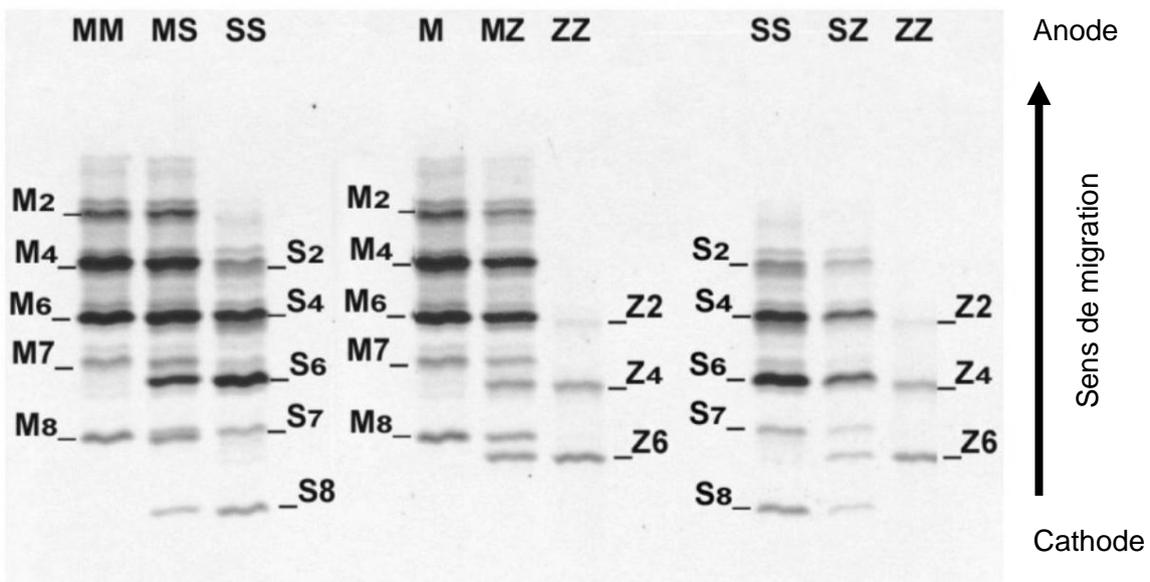


Figure 20 : Exemples de profils de migration en IEF de variants communs d'A1AT à l'aide de la trousse SEBIA 18 A1AT isofocusing® (80).

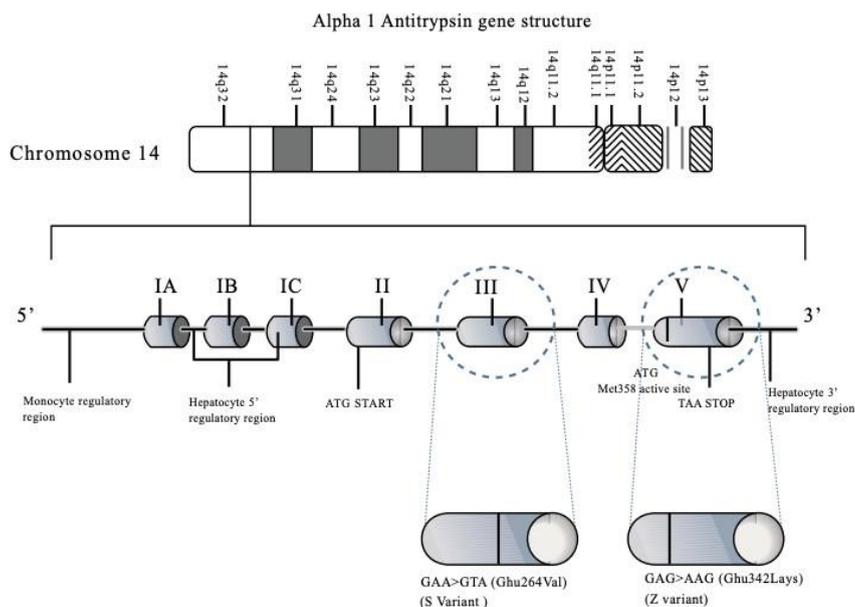


Figure 21 : Représentation du locus de l'A1AT et les variations génétiques Pi*S et Pi*Z (81).

Une modification importante de la structure tertiaire est observée pour certains variants. Ainsi pour le variant Pi*Z, la substitution de l'acide glutamique en position 342 par un résidu de Lysine induit la perte de la liaison ionique engagée entre Glu342 et Lys290 et entraîne un changement de la conformation tridimensionnelle.

Les protéines Pi*Z mal repliées se retrouvent sous forme de composés instables où la boucle réactive est partiellement insérée au niveau du feuillet plissé β -A conduisant à une forme latente ou bien s'insère dans le feuillet β -A d'une autre protéine d'A1AT conduisant à la formation d'agrégats de polymères (82)(figure 22).

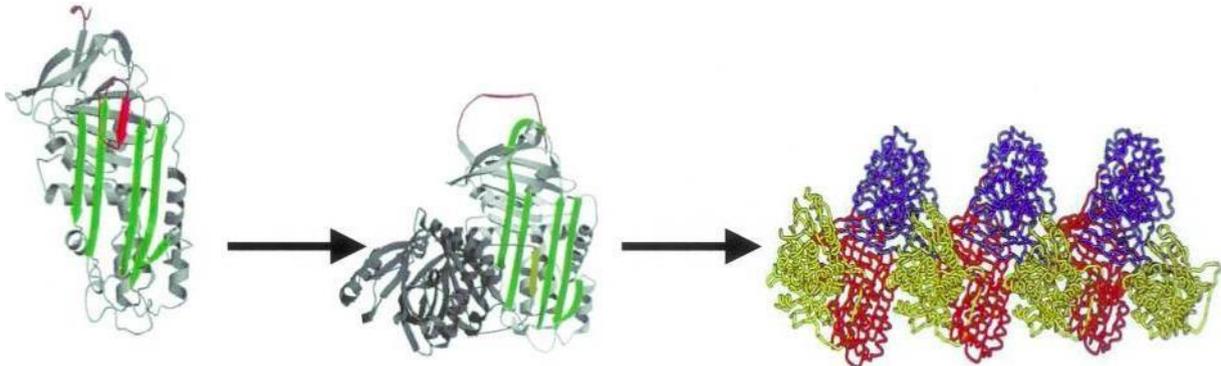


Figure 22 : Représentation de la polymérisation de l'A1AT (83).

Cette modification conduit à l'agrégation et à la rétention de polymères d'A1AT dans le foie et seuls 10 à 15% de l'A1AT Pi*Z seront sécrétés, ce qui entraînera notamment un déséquilibre important de la balance protéases-antiprotéases au niveau pulmonaire.

De plus le variant Pi*Z a une activité antiélastasique cinq fois moindre que celle du variant Pi*M.

Pour le variant Pi*S, l'atteinte est modérée et caractérisée par l'absence de maladie hépatique alors que le risque de développer une bronchopneumopathie obstructive (BPCO) demeure (81).

2. Le déficit en alpha-1-antitrypsine

Le déficit en A1AT (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive.

Les individus peuvent être homozygotes (c'est-à-dire porteurs de 2 copies du même allèle déficitaire) ou hétérozygotes (porteur d'un allèle normal et d'un allèle déficitaire ou porteurs de 2 allèles distincts déficitaires comme Pi*S et Pi*Z).

a) Manifestations cliniques

i. Manifestations hépatiques

L'A1AT subit un processus de repliement incorrect, ce qui la maintient piégée dans le réticulum endoplasmique l'empêchant d'être sécrétée du foie à la circulation générale

amenant ainsi une diminution de la concentration de l'A1AT dans le plasma. Cette rétention hépatique entraîne une inflammation chronique du foie conduisant chez certains patients au développement de troubles hépatiques sévères, tels que la cirrhose et l'hépatocarcinome (84).

Les agrégats polymériques, formés par des protéines mal repliées subissent partiellement un processus de dégradation par autophagie. En conséquence, ils forment des corps d'inclusion qui sont mis en évidence par une coloration PAS (Periodic Acid Schiff) : les hépatocytes sont dits PAS positive et diastase résistants (figure 23).

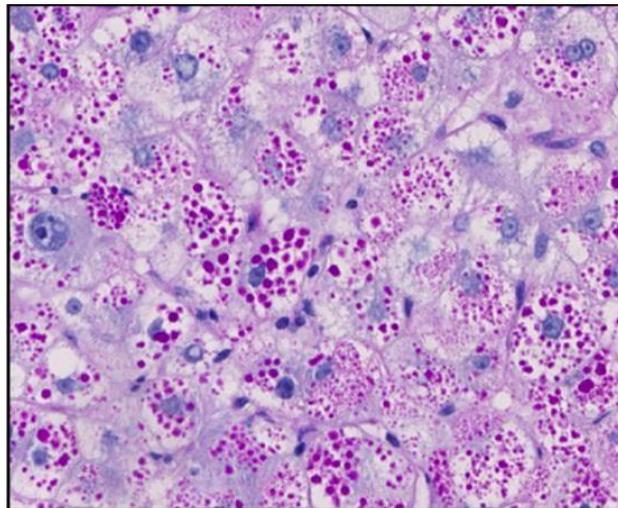


Figure 23 : Présentation histologique de l'atteinte hépatique d'un patient Pi*ZZ en coloration à l'acide de Schiff (85).

ii. Manifestations pulmonaires

En conséquence de ces mutations, les patients atteints de DAAT, présentent des taux plasmatiques faibles en A1AT, ce qui entraîne une capacité affaiblie à inhiber l'élastase, une enzyme agressive des structures alvéolaires. Cette situation entraîne la destruction du parenchyme pulmonaire et favorise le développement de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) voir d'emphysème favorisé et exacerbé par le tabagisme (86).

Cette destruction de la paroi des voies respiratoires conduit au remodelage et à l'obstruction des petites voies respiratoires (87).

En l'absence d'infection aiguë, le milieu alvéolaire est normalement dépourvu de polynucléaires neutrophiles. Cependant le tabagisme induit une inflammation alvéolaire chronique caractérisée par l'excès de neutrophiles. La fumée de cigarette

stimule la libération d'élastase par les neutrophiles et inhibe l'activité antiélastasique de l'A1AT en l'oxydant.

De plus, les polymères d'A1AT Z qui se développent sur la paroi alvéolaire pulmonaire sont chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles ce qui amène une activation de l'inflammation locale (88). Ceux-ci libèrent de l'élastase par dégranulation et en raison du déficit fonctionnel et quantitatif en A1AT, cette élastase non correctement inhibée détruit la paroi alvéolaire ce qui contribue à la progression de l'emphysème pulmonaire.

À l'examen tomodensitométrique, l'emphysème est panlobulaire, prédominant aux bases (70).

Ci-dessous un récapitulatif de la physiopathologie des atteintes hépatiques et pulmonaires :

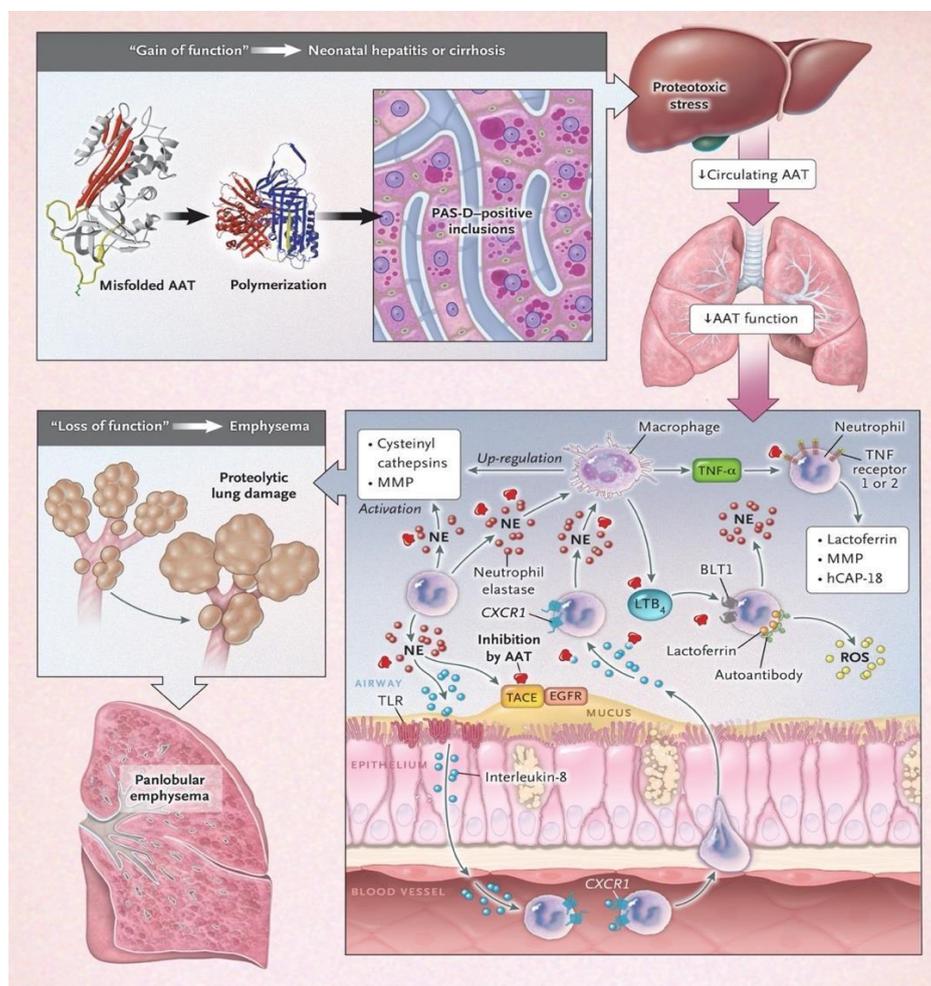


Figure 24 : Physiopathologie du DAAT (89).

iii. Manifestations dermatologiques : La panniculite

Le terme « panniculite » est utilisé pour décrire une inflammation de l'hypoderme, plus précisément des lobules adipeux (90).

La panniculite représente une manifestation rare mais potentiellement létale du DAAT et la plupart des cas sont associés au phénotype Pi* ZZ.

Comme dans les pathologies pulmonaires liées au DAAT, un déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases a été évoqué pour expliquer la physiopathologie de la panniculite impliquant l'infiltration de polynucléaires neutrophiles et une inflammation persistante (91).

D'un point de vue clinique, il s'agit d'une manifestation cutanée représentée par des lésions cutanées nodulaires douloureuses et parfois ulcéreuses avec un écoulement d'exsudat huileux jaunâtre.

L'emplacement des lésions n'est pas uniforme, en effet on retrouve une distribution au niveau des membres inférieurs, supérieurs, du visage, du tronc, de l'abdomen...) (91). Sur le plan histopathologique, la panniculite se caractérise par une infiltration de polynucléaires neutrophiles et une nécrose du tissu (91).

Une explication physiopathologique suggère que la panniculite peut être déclenchée par un traumatisme cutané qui conduit à l'infiltration de neutrophiles libérant leurs protéases (92).

La panniculite avec DAAT peut être traitée à l'aide de perfusions hebdomadaires d'A1AT par voie intraveineuse, l'usage d'antibiotiques telles que la Dapsone et la Doxycycline ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (93).

iv. Manifestations vasculaires : La vascularite

La vascularite associée aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) est une autre manifestation, encore moins fréquente, liée au DAAT. Cette manifestation rare, également associée au phénotype Pi*ZZ, implique une inflammation des petits vaisseaux de multiples organes due au développement d'auto-anticorps ciblant les neutrophiles (94).

De manière générale, la vascularite peut être traitée à l'aide de glucocorticoïdes comme la prednisone, des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs tels que le Rituximab et le Cyclophosphamide (95).

En conclusion, le génotype Pi*ZZ est associé au déficit sévère le plus courant et prédispose les individus à développer un ensemble de désordres cliniques, notamment l'emphysème pulmonaire, la cirrhose du foie, la vascularite et la panniculite.

b) Stratégie de diagnostic du déficit en alpha-1-antitrypsine

Le diagnostic du DAAT peut être établi dans diverses circonstances. Dans ce contexte, nous allons détailler les méthodes de dépistage du DAAT, en mettant particulièrement l'accent sur celles mises en œuvre au sein du laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire HMNO du Centre de Biologie Pathologie du CHU de Lille.

i. Méthodes quantitatives

Le dosage pondéral de l'A1AT circulante :

La mesure de la concentration d'A1AT est généralement effectuée sur du sérum ou du plasma hépariné. Cette méthode repose sur l'immunoturbidimétrie, un principe qui implique la formation d'un complexe entre l'antigène et l'anticorps en milieu liquide. Un excès d'antisérum spécifique anti A1AT est ajouté aux échantillons de sérum dilués en milieu tamponné.

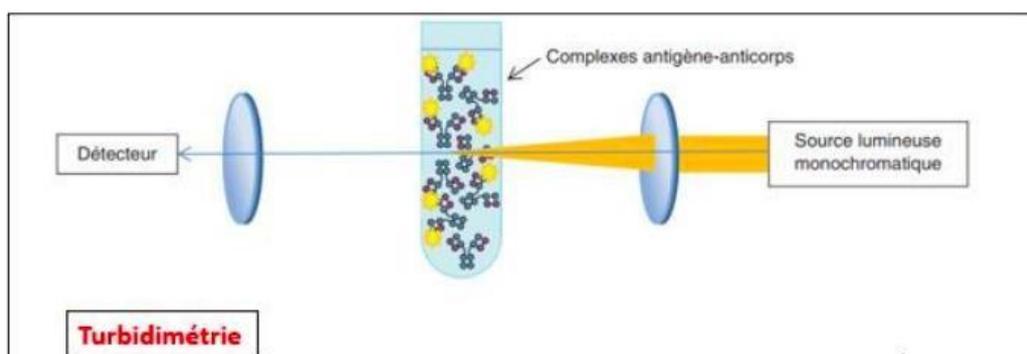


Figure 25 : Représentation de l'immunoturbidimétrie.

La lumière transmise est détectée dans le prolongement du rayon incident à travers un trouble formé par le complexe immun « protéine alpha-1-antitrypsine-anticorps spécifique anti-alpha-1-antitrypsine », à une longueur d'onde de 340 nm, par spectrophotométrie. La densité optique mesurée à cette longueur d'onde est proportionnelle à la concentration en A1AT de l'échantillon (figure 25). Des trousse de dosage validées pour l'A1AT sont commercialisées et adaptées sur divers analyseurs multiparamétriques utilisés dans les analyses de routine de biochimie clinique.

Au laboratoire de Biochimie du CHU de Lille, l'analyseur est un KONELAB 60 commercialisé par la société Thermo Scientific (Illkirch – France), de même que la trousse de dosage de l'A1AT (65).

Les résultats sont calculés directement par l'automate à partir de la courbe de calibration et exprimés en g/L. La fourchette des valeurs normales pour l'A1AT est comprise entre 0,9 et 2,0 g/L.

Les concentrations plasmatiques d'A1AT attendues en fonction du phénotype sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Relations entre le profil phénotypique et la concentration plasmatique en alpha-1-antitrypsine(65).

Phénotype	Concentration plasmatique	
	g/L	µmol/L
Pi*MM	0,9 – 2,0	17– 39
Pi*MS	0,8 – 1,8	15 – 35
Pi*MZ	0,5 – 1,4	10 – 27
Pi*SS	0,6 – 1,3	12 – 25
Pi*SZ	0,4 – 0,8	8 – 15
Pi*ZZ	0,1 – 0,3	2 – 6

Selon les recommandations nationales sur le DAAT publiées récemment, si la valeur de l'A1AT sérique est inférieure ou égale à 1,10 g/L, un phénotypage de l'A1AT par isoélectrofocalisation est préconisé afin de rechercher la présence de variants déficitaires (70).

Le pouvoir antiélastasique :

La mesure du pouvoir antiélastasique (PAE) est généralement réalisée sur tube sec ou EDTA. Cette méthode spectrophotométrique décrite par Klumpp et al. (96) se fonde sur le principe de l'inhibition de l'activité hydrolytique de l'élastase pancréatique du porc par l'A1AT, en utilisant un substrat chromogène. Il est important de noter que la relation stœchiométrique entre l'A1AT et l'élastase pancréatique de porc est similaire à celle avec l'élastase leucocytaire humaine.

L'analyse implique initialement l'incubation des échantillons de sérum avec une quantité importante d'élastase pancréatique de porc.

L'A1AT du sérum va alors former un complexe avec une partie de l'élastase pancréatique en solution. Par la suite, en utilisant un substrat spécifique, l'activité élastasique résiduelle est mesurée. En effet, l'excès d'élastase non complexée

hydrolyse le substrat chromogène, ce qui engendre la formation d'un dérivé coloré (jaune) absorbant à une longueur d'onde de 410 nm.

Les résultats sont exprimés en Unités Inhibitrices par Litre (UI/L). Celle-ci est définie comme étant la quantité d'A1AT qui inhibe la transformation d'une micromole de substrat par minute.

Les valeurs de références sont comprises entre 17 500 et 31 500 UI/L (96).

La mesure de la PAE est corrélée avec la concentration en A1AT selon une relation linéaire (65) :

$$\rightarrow \text{PAE (UI/L)} = 12784 \times [\text{A1AT}] \text{ (g/L)} + 1855$$

ii. Méthodes qualitatives

Le phénotypage de l'A1AT :

L'identification phénotypique des variants de l'A1AT est réalisée par isoélectrofocalisation en gel d'agarose dans un gradient de pH (4,2-4,9).

L'analyse s'effectue sur des prélèvements de sérum.

Cette méthode utilise une trousse Hydrigel 18 A1AT Isofocusing avec l'appareil d'électrophorèse semi-automatique : HYDRASYS (SEBIA, Lisses, France).

Les variants protéiques sont détectés en fonction de leurs migrations dans un gradient de pH avec immunorévélation (80).

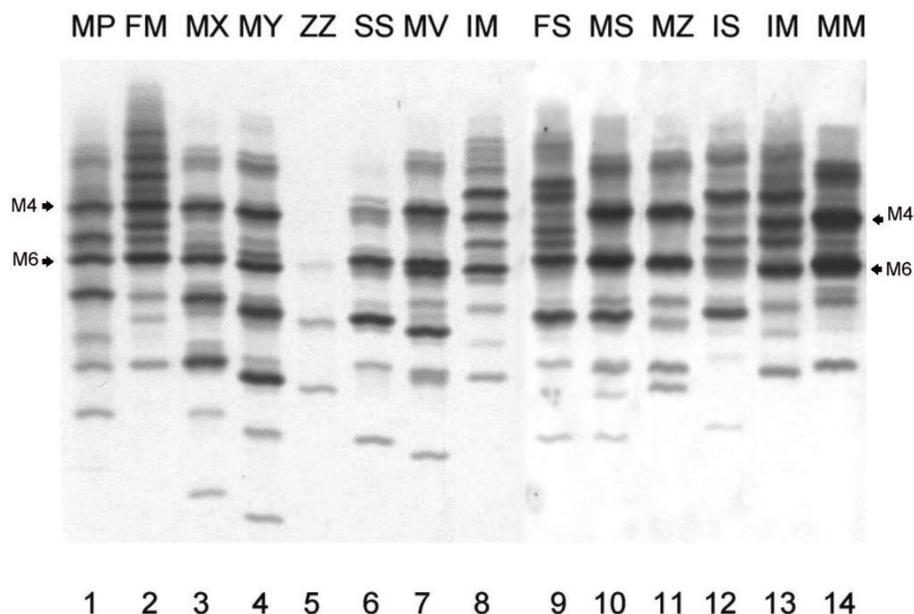


Figure 26 : Exemples de profils de migration en IEF de variants communs et rares d'A1AT à l'aide de la trousse SEBIA 18 A1AT isofocusing® (80).

Cinq isoglycoformes sont visualisées pour chaque variants : 2,4,6,7 et 8. Les isoglycoformes 4 et 6 sont majeures, les isoglycoformes 2,7 et 8 sont mineures.

Le phénotypage permet d'identifier les variants les plus courants, tels que le variant Pi*M, ainsi que les variants déficitaires les plus fréquents, à savoir les variants Pi*S et Pi*Z, mais aussi d'autres variants plus rares (Pi*I, Pi*F et Pi*P) (80).

Le génotypage par PCR allèle spécifiques :

L'examen de génotypage de l'A1AT est soumis à une réglementation stricte, impliquant que le consentement éclairé de la personne soit obtenu par écrit (97).

Il est réalisé à partir des lymphocytes du sang ou par brossage jugal.

Le mécanisme est celui de la PCR : « Polymerase Chain reaction », amplification en chaîne par polymérase, utilisant des amorces allèle-spécifiques.

La technique PCR allèle-spécifique la plus fréquemment utilisée permet de détecter les variants déficitaires les plus courants Pi*S et Pi*Z. D'autre part, il existe aussi un kit commercial utilisé dans certains laboratoires spécialisés qui permet d'identifier simultanément 14 variants différents.

Cependant, il convient de noter que cette méthode présente des limites. Elle est en mesure d'identifier exclusivement les allèles spécifiquement recherchés, qu'ils soient sous forme homozygote ou hétérozygote. Par conséquent, il y a un risque potentiel de résultats faussement négatifs, de plus cette méthode ne permet pas de caractériser la présence d'allèles Null Q0 (70).

Le séquençage du gène *SERPINA1* :

Cette technique de séquençage des exons codants du gène et des jonctions intron-exon permet une identification précise du génotype et la caractérisation de tous les variants associés. Ce séquençage peut être réalisée par la méthode « SANGER » ou sur séquenceur automatique par méthode « NGS » : séquençage de nouvelle génération.

Les séquences identifiées sont ensuite comparées à la séquence de référence du gène *SERPINA1* pour caractériser les variations de séquence (65).

c) Arbre décisionnel et recommandations nationales pour le diagnostic du DAAT

En ce qui concerne la stratégie à adopter pour réaliser le dépistage, les stratégies peuvent varier et la séquence optimale reste à définir. Actuellement, un groupe d'experts français propose la séquence suivante (98) :

- Pour rechercher un DAAT, il est recommandé de réaliser en premier lieu un dosage de la concentration sérique d'A1AT.

- Il est recommandé de réaliser le dosage d'A1AT à distance d'un syndrome inflammatoire.
- Il est recommandé de déterminer les variants du gène *SERPINA1* par isoélectrofocalisation (phénotypage) ou par PCR avec des amorces spécifiques de certains variants (génotypage), si la concentration sérique d'A1AT est inférieure à 1,10 g/L.
- En cas de discordance entre le dosage sérique et phénotypage ou génotypage, il est recommandé de réaliser un séquençage du gène *SERPINA1*.

Il est important de noter que la stratégie diagnostique peut varier d'un pays à l'autre et d'un laboratoire à un l'autre (99).

En France, un arbre décisionnel a été proposé pour prendre en compte les différentes approches (figure 27).

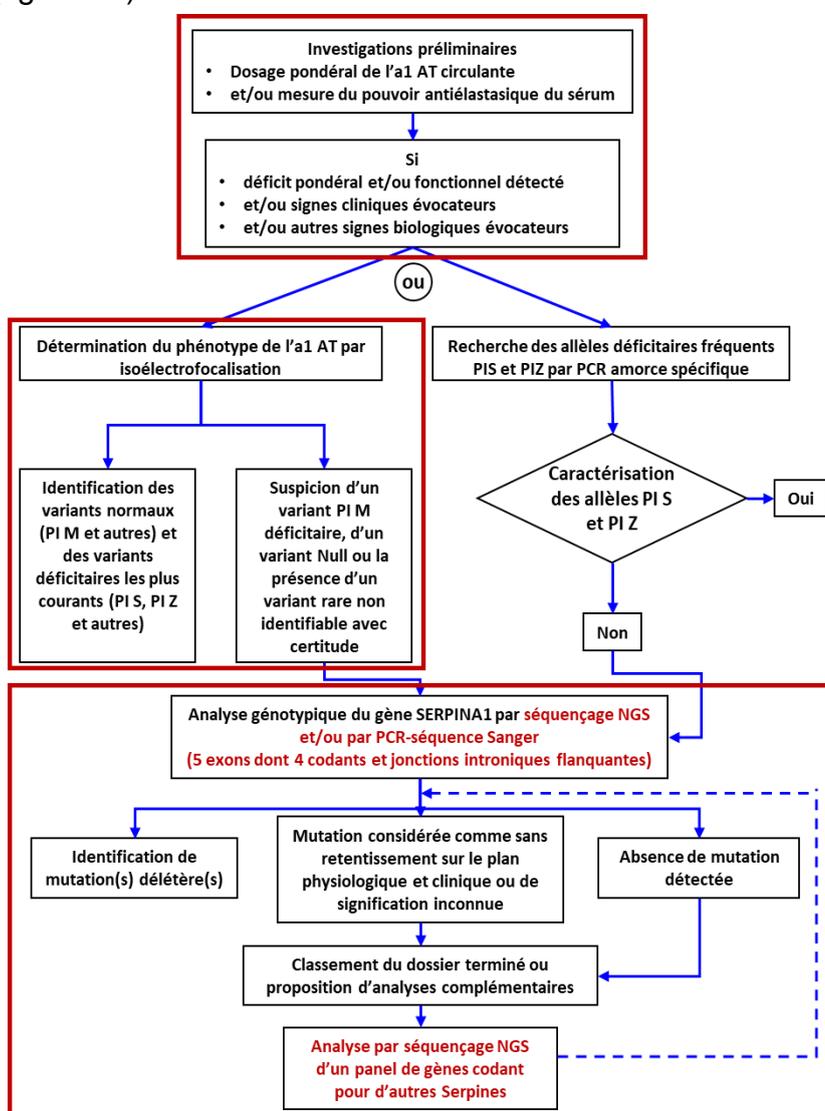


Figure 27 : Arbre décisionnel « Exploration des déficits congénitaux en A1AT » (65).

Indubitablement, toutes les techniques vues précédemment requièrent un prélèvement sanguin veineux, une réalité qui a été récemment changée grâce à une méthode novatrice pour le dépistage du DAAT : le prélèvement de sang capillaire effectué au bout du doigt et déposé sur papier-filtre (100) (figure 28).

Cette méthodologie permet d'accomplir simultanément le dosage, le phénotypage et le génotypage à partir de quelques gouttes de sang (100). Cette percée dans les méthodes de prélèvement sanguin représente une avancée substantielle pour le diagnostic précoce du déficit en alpha-1-antitrypsine (101).

En France, trois laboratoires de Biologie médicale de CHU, en partenariat avec le laboratoire LFB Biomédicaments (Les Ulis – France) ont développé le dépistage du DAAT en se fondant sur cette approche : Le laboratoire de biochimie de l'hôpital européen Georges Pompidou de Paris, le Centre de Biologie Pathologie de Lille et le Centre de Biologie Sud du CHU de Lyon. Ce kit de dépistage porte l'appellation de Kit AlphaSpot® symbolisant une étape significative dans l'amélioration des procédures de diagnostiques (101).



Figure 28 : Trousse AlphaSpot : du cabinet du Pneumologue au Laboratoire et retour des résultats.

Diverses approches et circonstances peuvent conduire à la mise en œuvre d'un dépistage du DAAT :

- ➔ L'exploration ciblée de sujets susceptibles de présenter un risque augmenté de DAAT, tels que ceux manifestant des signes cliniques évocateurs de la pathologie ou des sujets ayant des antécédents familiaux en lien avec celle-ci.
- ➔ Le dépistage non ciblé au sein de la population générale.

Il existe également des recommandations de la Société Française de Pneumologie pour l'exploration du DAAT dans les pathologies pulmonaires (70) :

- Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant un emphysème.
- Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant une BPCO.
- Il est proposé de rechercher un DAAT chez les parents, enfants, frères et sœurs d'une personne ayant un DAAT.

d) Épidémiologie du déficit en alpha-1-antitrypsine

Le DAAT est une maladie génétique ayant des implications significatives sur la santé pulmonaire et hépatique. Les statistiques mondiales révèlent qu'il existe une prévalence élevée de cette condition, avec une estimation de plus de deux millions d'individus présentant des déficits caractérisés par les génotypes Pi*SZ ou Pi*Z. De plus, une population d'environ 120 millions de porteurs de déficits partiels, exprimant les phénotypes Pi*SS, Pi*MS et Pi*MZ, est également observée (102).

Dans le contexte français, l'impact du DAAT est notable, avec environ 10 000 cas de déficit sévère en alpha-1-antitrypsine, identifiés par le phénotype Pi*ZZ (103). Cependant, il est alarmant de constater que le sous-diagnostic est une problématique majeure. En effet, près de 90% des individus atteints de déficit sévère en alpha-1-antitrypsine demeurent non diagnostiqués (102).

De plus, le diagnostic de cette pathologie est couramment retardé, présentant un délai moyen d'environ dix ans après l'apparition des symptômes.

L'urgence d'un diagnostic précoce se révèle crucial dans la gestion du DAAT. Outre la possibilité d'une optimisation des modes de vie adaptés, une identification rapide peut significativement contribuer à la réduction de la mortalité par le biais d'une prescription adéquate de traitements spécifiques (104, 105).

Les avantages de ce diagnostic précoce ne s'arrêtent pas là, puisqu'il ouvre la voie à des conseils génétiques éclairés et à des initiatives de dépistage ciblées. La prise en compte de ces aspects pourrait ainsi impacter favorablement les membres à risque au sein des familles concernées (104).

On peut donc dire que le DAAT n'est pas une maladie rare mais une maladie rarement diagnostiquée.

e) La prise en charge thérapeutique

i. Traitements non spécifiques

+

La prise en charge médicamenteuse d'une BPCO associée au DAAT suit le même protocole que celui d'une BPCO classique. Elle englobe l'arrêt du tabagisme, la vaccination, les traitements inhalés, le traitement des exacerbations et les programmes de réhabilitations (70).

En ce qui concerne les traitements inhalés, ils incluent des bronchodilatateurs à titre d'exemple les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ainsi que les corticoïdes inhalés.

Lors des périodes d'exacerbations, des antibiotiques et des corticostéroïdes par voie orale peuvent être prescrits (106).

En ce qui concerne la vaccination, il est recommandé de prescrire le vaccin antigrippal annuel, ainsi que celui contre le pneumocoque tous les 5 ans (106).

Des conseils hygiéno-diététiques sont également essentiels :

- Éviter l'exposition à des irritants respiratoires tels que la fumée de tabac, la poussière et la pollution environnementale (98, 106).
- Limiter la consommation d'alcool et le gain de poids excessif.

En effet, ces deux facteurs peuvent aggraver les lésions hépatiques associées au déficit en alpha-1-antitrypsine (107).

ii. Traitements spécifiques

Il est possible de pallier ce déficit en administrant par voie intraveineuse une perfusion d'A1AT obtenue par fractionnement plasmatique à partir du plasma de donneurs de sang (70).

Le traitement substitutif peut-être est administré en milieu hospitalier ou à domicile à la posologie de 60mg/kg par semaine Les effets indésirables notifiés sont rares. (70, 108).

L'objectif de cette thérapie est de réduire le déclin anormal de la fonction pulmonaire et/ou ralentir la progression de l'emphysème. En effet, il a été montré que ce traitement ralentit la progression de la pathologie pulmonaire et amène une amélioration de la qualité de vie des patients (88).

Trois spécialités pharmaceutiques sont commercialisées à cet effet : l'Alfalastin® (LFB Biomédicaments), Respreeza® (CSL-Behring) et Prolastin® (Grifols).

En France, le remboursement de ce traitement substitutif est limité dans l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) aux patients emphysémateux déficitaires ZZ non-fumeurs ou ex-fumeurs, âgés de moins de 70 ans et ayant un VEMS (volume expiratoire maximale par seconde) inférieur à 70% (70, 109).

L'indication de ce traitement substitutif doit être validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

3. L'impact de l'alpha-1-antitrypsine sur l'infection par le SARS-CoV-2

- a) Évidences épidémiologiques : Explorations des liens entre l'alpha-1-antitrypsine et la COVID-19.

Dès les premiers mois de la pandémie à SARS-Cov-2, il a été émis l'hypothèse que les variations alléliques responsables du DAAT pourraient expliquer les disparités nationales observées dans l'épidémiologie de la forme sévère de la COVID-19. En effet, une corrélation hautement significative a été démontrée entre la fréquence des allèles Pi*S et Pi*Z et le taux de mortalité attribué à la COVID-19 dans 67 pays (110) (figure 29).

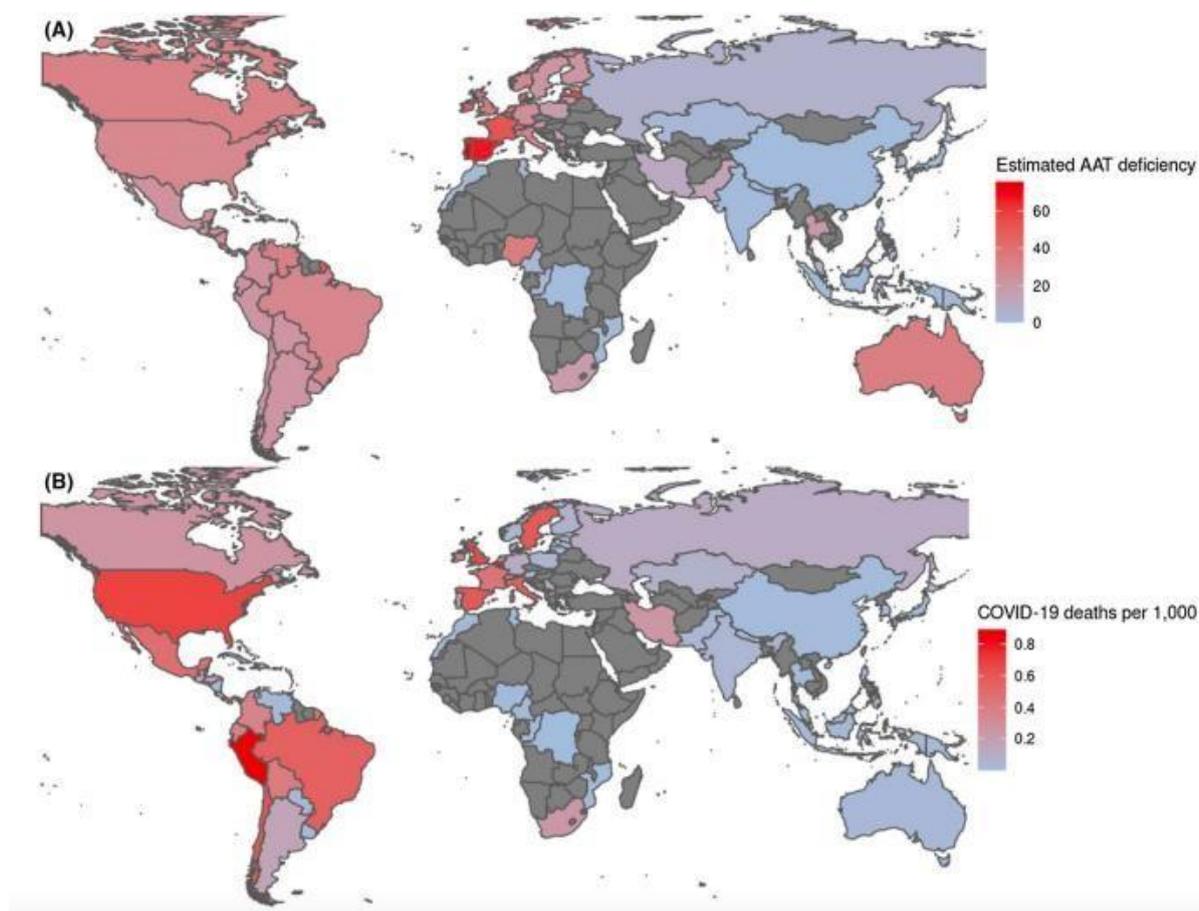


Figure 29 : Répartition démographique conjointe entre le DAAT Pi S et Pi Z(A) et le nombre de morts liée à la COVID-19 par 1000 habitants(B)(110).

La faible fréquence des allèles Pi*S et Pi*Z responsables du DAAT dans les pays d'Asie de l'Est, du Sud-Est et d'Afrique subsaharienne pourrait donc expliquer en partie les taux inférieurs d'infection et de mortalité liée à la COVID-19 dans ces régions (110). Une corrélation similaire a été observée pour l'allèle Pi*Z, montrant une relation entre sa fréquence et les taux de prévalence ainsi que de mortalité associés à la COVID-19 dans 68 pays (111).

En Italie, une distribution hétérogène de cas de COVID-19 a aussi été relevé, en effet la distribution géographique de cas de COVID-19 est très similaire aux cas de DAAT (112) (figure 30).

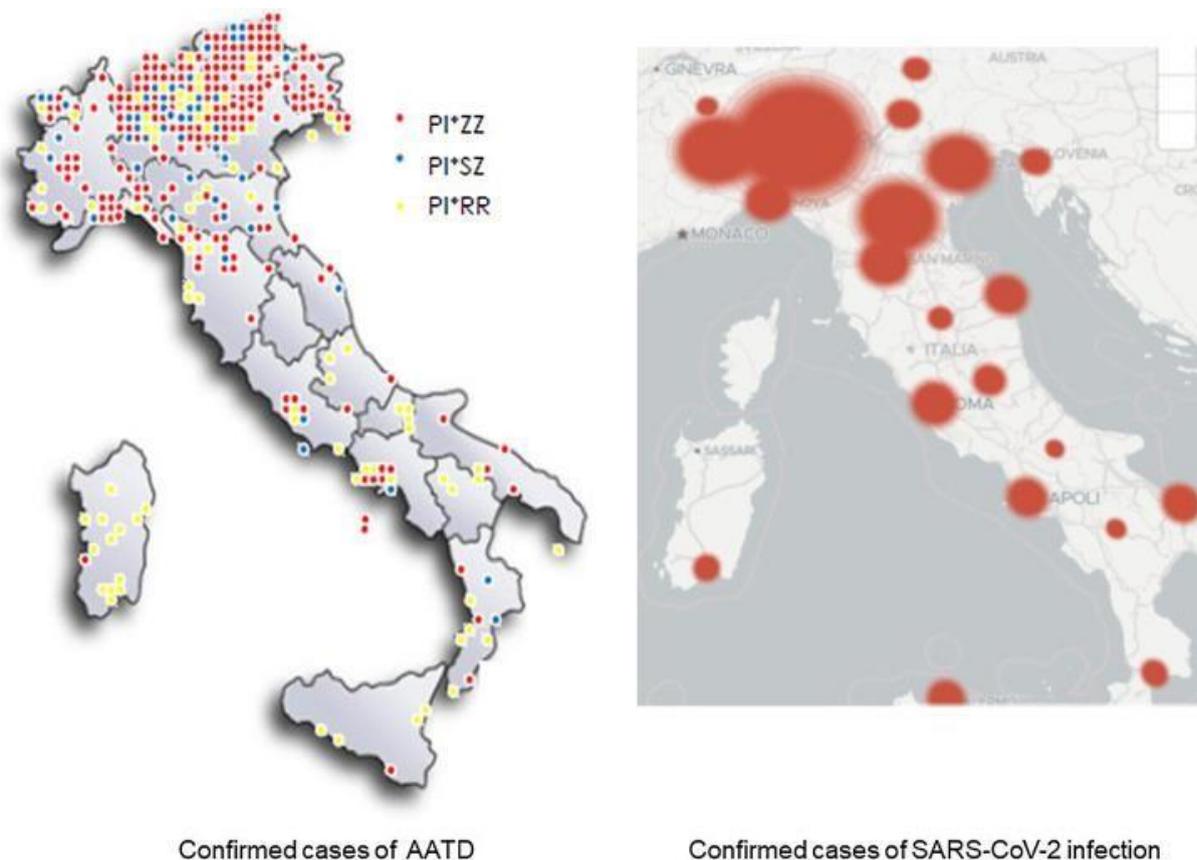


Figure 30 : Répartition conjointe des cas confirmés de DAAT et d'infection par la COVID-19 en Italie jusqu'au 18 avril 2020 (112).

Selon certains travaux, le DAAT peut être considéré comme facteur de risque d'infection par la COVID-19 (113).

Ainsi les patients atteints de DAAT aurait un risque d'infection par la COVID-19 huit fois supérieur à la population générale et onze fois supérieur s'il était associé à des maladies pulmonaires préexistantes (114).

Cette association épidémiologique robuste entre le DAAT et l'augmentation de l'infection au COVID-19 peut être expliquée par plusieurs mécanismes.

b) Explication physiopathologique de ce lien entre l'alpha-1-antitrypsine et la COVID-19

i. Inhibition de l'entrée du virus dans la cellule

Comme mentionné plus tôt, l'étape clé de l'entrée du virus dans la cellule est la fixation de la protéine S virale au récepteur ACE2 de la cellule hôte grâce à la protéase transmembranaire de type 2 : TMPRSS2 (figure 31).

L'A1AT inhibe l'activité protéolytique de TMPRSS2 de manière dose dépendante (115).

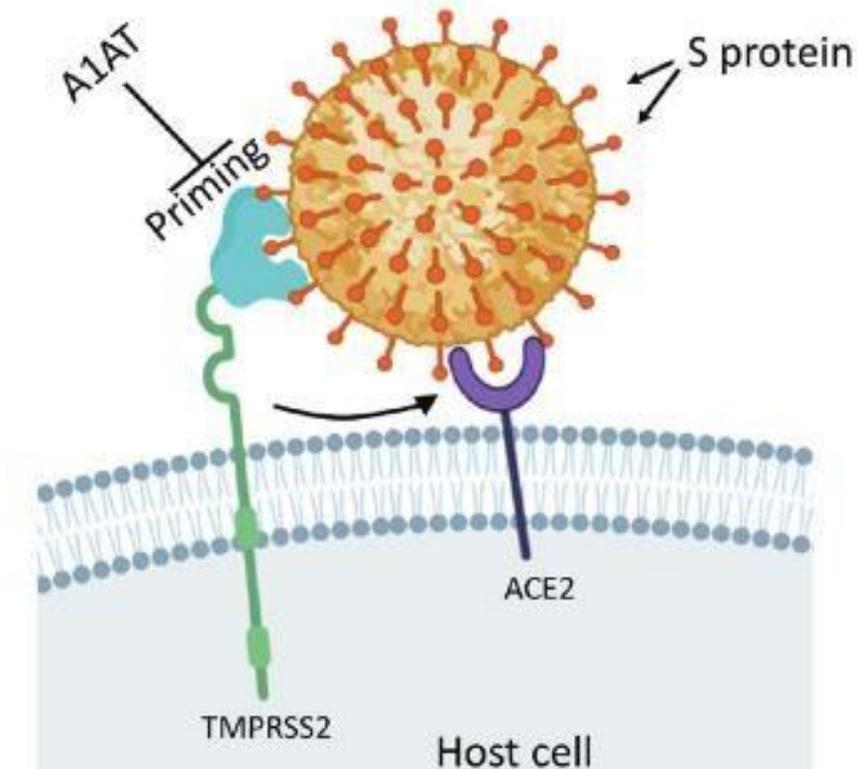


Figure 31 : Représentation schématique de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule (115).

Le mécanisme structurel a été étudié grâce à une représentation du complexe entre TMPRSS2 et l'A1AT, qui ont conclu que TMPRSS2 interagit avec l'A1AT via sa boucle réactive mobile (Reactive Center Loop) : RCL (figure 32).

Ainsi, il s'agit du mécanisme « Piège à souris » similaire à celui décrit avec les autres protéases.

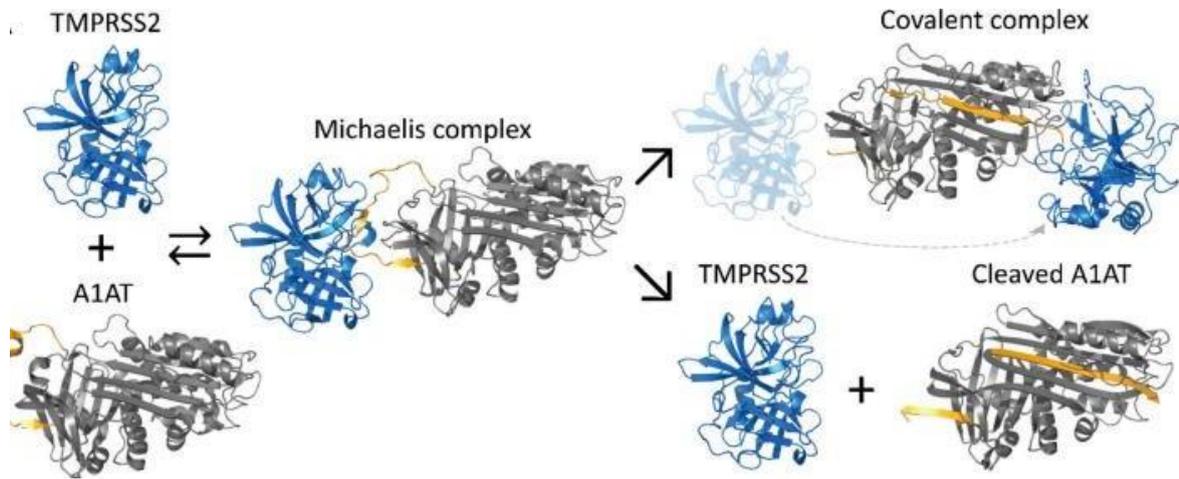


Figure 32 : Représentation schématique de l'inhibition de TMPRSS2 par l' α -1-antitrypsine (115).

L'A1AT semble diminuer de manière significative la charge virale des cellules infectées par le SARS-CoV-2 par la diminution de l'entrée du virus dans la cellule (115, 116).

ii. Inhibition de l'élastase des neutrophiles

L'activation excessive des neutrophiles peut causer des dommages aux cellules environnantes et entraîner la destruction des tissus conjonctifs (40).

L'A1AT agissant comme un « piège à souris », prévient la dégradation protéolytique incontrôlée de l'élastine par les neutrophiles (117).

Dans le contexte de la lésion pulmonaire caractéristique de la COVID-19, qui est marquée par des lésions alvéolaires diffuses, cette protection prend une importance accrue (118). Une baisse de la concentration en A1AT entraînerait une augmentation de l'activité de l'élastase des polynucléaires neutrophiles et donc une aggravation de la maladie (119).

De plus, l'A1AT aurait un effet inhibiteur de la formation de NETs.

Ainsi, un déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase participerait à la pathogenèse de la lésion pulmonaire aiguë liée à la COVID-19 (120).

iii. Régulation de l'inflammation

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë ainsi que la défaillance multiviscérale, accompagnés d'une hypoxémie et d'un choc septique, sont intimement associés à la gravité de la COVID-19. Comme mentionné précédemment, une hyper inflammation résultant de l'augmentation des cellules inflammatoires recrutées et activées par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-8 et le TNF-alpha, entre autres, est à l'origine de ces manifestations (121). Des études antérieures sur le plasma de patients souffrant de formes graves de la COVID-19 ont montré un profil nettement pro-inflammatoire en termes de cytokines (118).

L'A1AT possède des propriétés anti-inflammatoires, en effet cette activité s'exerce notamment par effet immunomodulateur sur la régulation à la baisse de l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 et TNF-alpha (71). De plus, l'A1AT a été reconnue pour son rôle anti-inflammatoire, par l'intermédiaire de la modulation du chimiotactisme induit par l'interleukine 8 (IL-8) via son interaction directe. L'interleukine 8 est une cytokine qui participe à l'inflammation aiguë en attirant et activant les polynucléaires neutrophiles vers les sites inflammatoires par la création d'un gradient chimiotactique (122). Le récepteur spécifique de l'IL-8 est le CXCR-1 (CXC Motif Chemokine Receptor 1 (123).

Du fait de sa charge nette négative, l'A1AT interagit avec l'IL-8 qui porte une charge positive. Cette charge négative étant conférée par le processus de glycosylation (124). La forme glycosylée de l'A1AT complexé à l'IL-8 entrainerait une inhibition accrue de la chimiotaxie induite par CXCR-1, perturbant le recrutement de polynucléaires neutrophiles (125).

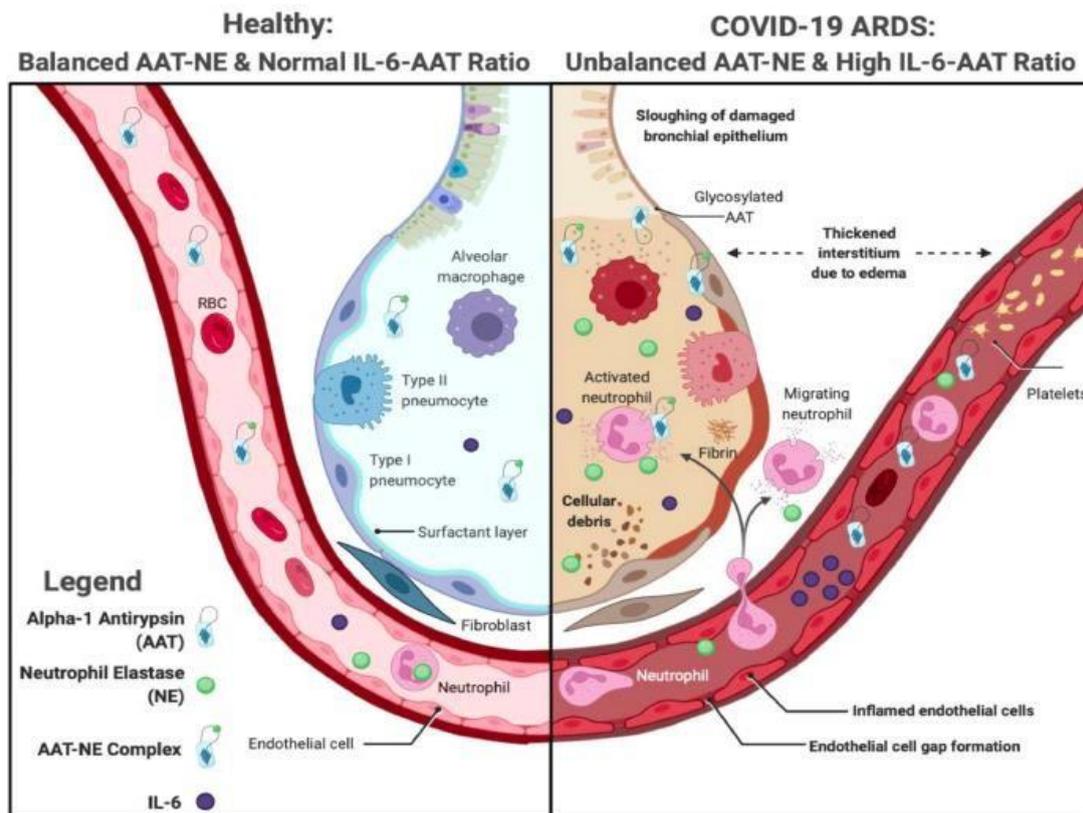


Figure 33 : Schéma des compartiments vasculaires et alvéolaires pendant l'homéostasie et l'inflammation aiguë du SDRA COVID-19 (126).

Pendant la phase inflammatoire, l'interleukine 6 agit en augmentant la synthèse de ST6GAL1.

ST6GAL1 (Beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransférase 1) est une enzyme qui catalyse le transfert d'un acide sialique sur l'alpha-1-antitrypsine (127) dans les hépatocytes.

Une sécrétion accrue d'A1AT sialylée se retrouve donc dans la circulation sanguine. Cette A1AT hypersialylée traverse ensuite le compartiment alvéolaire où elle est compétente pour inhiber l'activité de l'élastase des polynucléaires neutrophiles. Cependant, dans le contexte de la COVID-19, l'accumulation accrue de NE submerge la capacité protectrice de l'A1AT, ce qui aboutit à son action protéolytique augmentée. Par conséquent, cela peut conduire à l'apparition du syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire même au décès des patients (120).

iv. Caractérisation de formes hypersialylées de l'alpha-1-antitrypsine

Comme décrit plus haut, l'A1AT est glycosylée par modification post-traductionnelle, donnant lieu à 8 isoglycoformes dont cinq sont prédominantes dans le sérum identifiées en IEF. L'importance de la glycosylation de l'A1AT pour exercer les effets anti-inflammatoires de l'A1AT a été démontrée *in vitro* par la modulation de la réponse des cellules immunitaires. De plus, dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques et dans des affections malignes, un changement dans la glycosylation de l'A1AT a été retrouvé (124).

Les travaux de l'équipe de McElvaney et al ont montré chez les patients atteints de pneumopathie aiguë communautaire, l'existence d'isoglycoformes particulières à migration plus anodique appelées M0 et M1. En effet, ces auteurs montrent que la glycosylation de l'A1AT est modifiée de manière aiguë lors d'épisodes inflammatoires avec l'apparition de formes d'hypersialylées.

Ces modifications seraient une tentative de l'organisme infecté, de développer une réponse accrue à l'inflammation dans le but de réduire les dommages induits par les neutrophiles par l'exercice d'effets anti-inflammatoires (124).

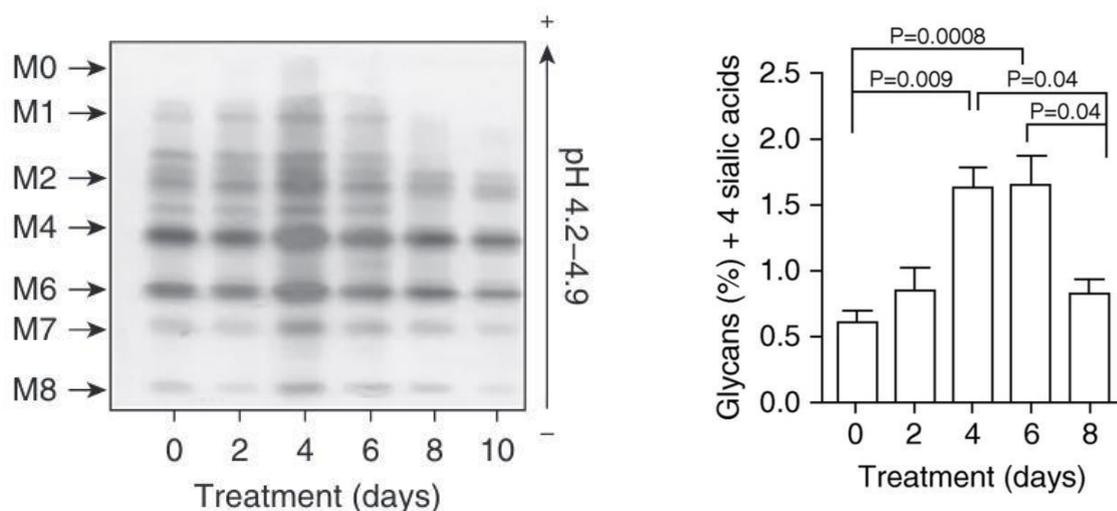


Figure 34 : A - Variation du profil de migration de l'A1AT en IEF d'un patient atteint de pneumopathie aiguë communautaire à l'instauration d'un traitement curatif ; B - Acide sialique et % de glycanes chez le même patient (124).

L'étude de ces transformations au cours de la COVID-19, où l'hyper-inflammation est une caractéristique importante, a été réalisée par McCarthy et McElvaney qui ont montré que la production d'A1AT et sa sialylation sont accrues chez les patients atteints de pneumopathie aiguë communautaire et de l'infection sévère à SARS-CoV2 et que les bandes hypersialylées (BHS) tendent à disparaître dans les situations d'évolution favorable (124, 128) (figures 34 et 35).

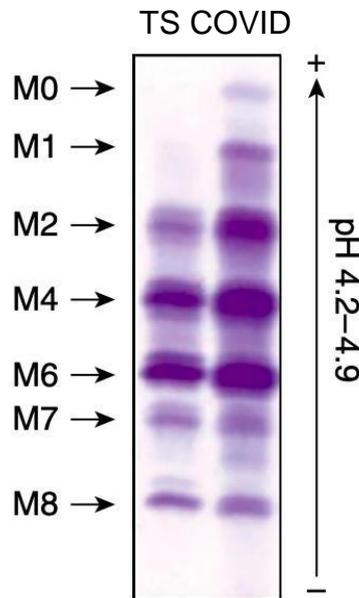


Figure 35 : Caractérisation des bandes M0 et M1 en IEF de sérums d'un patient sain (TS) et d'un patient atteint de la COVID-19 (128).

Ce changement qualitatif des glycoformes de l'A1AT représente une tentative de renforcer son effet immunomodulateur et son activité antiélastasique. Cependant, cette réponse anti-inflammatoire peut-être insuffisante voire dépassée dans les cas les plus sévères de cette maladie. En effet, cette tentative n'est pas toujours couronnée de succès, car ces formes sont majoritairement retrouvées chez les patients décédés de la COVID-19 (129).

Dans le même contexte, le rapport IL6/A1AT est nettement plus élevé chez les patients nécessitant une admission en soins intensifs. En effet, chez les patients gravement atteints de la COVID-19, les augmentations du rapport IL-6/A1AT prédisaient un séjour prolongé en soins intensifs et une mortalité (120) (figure 36).

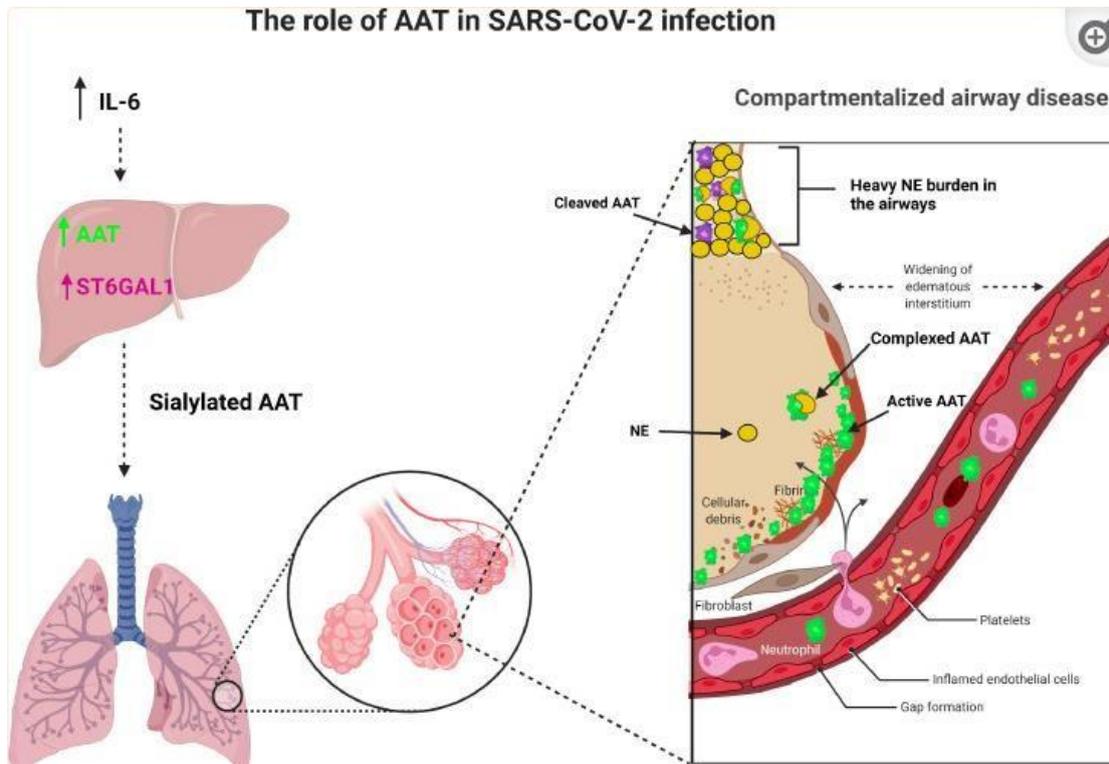


Figure 36 : Déséquilibre Protéase-antiprotéase dans le SDRA liée au COVID-19 (120).

Finalement, l'A1AT, essentiellement en tant qu'inhibiteur de sérine protéases est désormais de plus en plus reconnue pour son potentiel à inhiber l'infection par la COVID-19 et à contrecarrer de nombreux mécanismes de cette infection. En effet, elle pourrait prévenir l'entrée du virus dans la cellule pulmonaire, exercer son rôle principal d'inhibition de protéase et présenter des effets anti-inflammatoires grâce à son action immunomodulatrice (121) (figure 37).

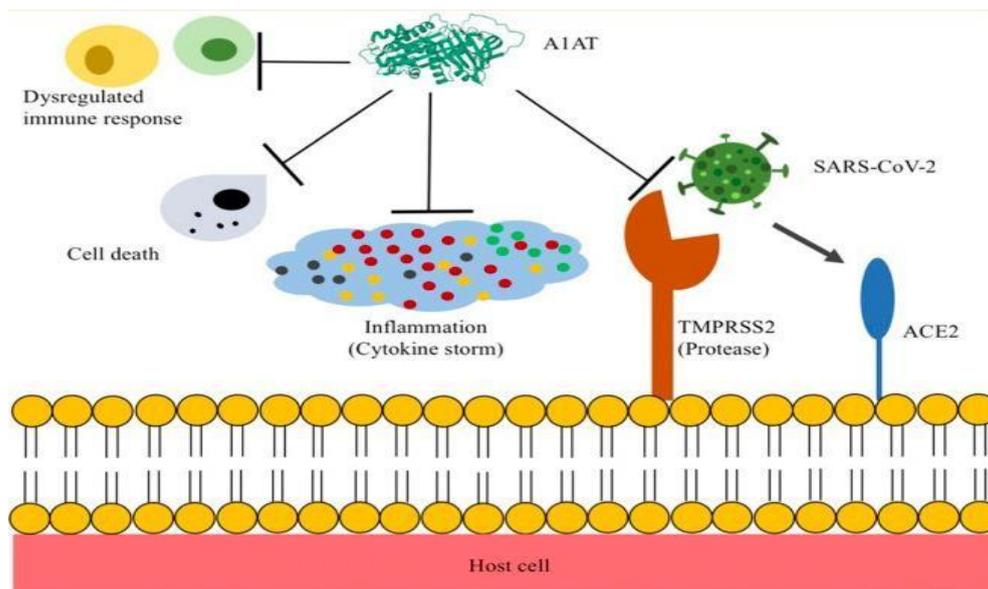


Figure 37 : A1AT et COVID-19 (130).

V. Emergence d'un projet de recherche : L'alpha-1-antitrypsine : un biomarqueur prometteur pour l'évaluation de la gravité et de l'évolution de la COVID-19.

Au 29 décembre 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé dénombre plus de 79 millions de nouveaux cas de Coronavirus (SARS-CoV-2), qui ont été confirmés et la COVID-19 a provoqué la mort de plus de 1,7 millions de personnes (131). La COVID-19 est associée à une variété de manifestations cliniques, allant de formes légères à sévères, pouvant nécessiter une admission en réanimation voire entraîner le décès. De nombreux facteurs peuvent être impliqués dans l'évolution de la COVID-19. Étant donné que l'A1AT interagit avec de nombreux mécanismes pour antagoniser les processus physiopathologiques de la COVID-19, il nous est apparu intéressant d'évaluer le rôle de l'A1AT dans l'évolution de la COVID-19 comme biomarqueur pronostique.

1. Introduction

Ce travail a été réalisé à partir des données cliniques et biologiques de la cohorte de l'étude LICORNE : LILLE COVID RESEARCH NETWORK (et d'une cohorte de patients hospitalisés en Réanimation).

Il s'agit d'une cohorte prospective et rétrospective, observationnelle et monocentrique dont l'intitulé est : Facteurs prédictifs de mortalité à J28 des patients pris en charge au CHU de Lille pour maladie COVID 19.

L'objectif de l'étude LICORNE est l'identification de facteurs prédictifs de mortalité à J28 de l'infection au SARS-CoV-2 pour les patients pris en charge pour la maladie COVID-19 au CHU de Lille grâce à la constitution d'une base de données épidémiologiques, cliniques, biologiques, immunologiques, génétiques, microbiologiques, anatomopathologiques, radiologiques et thérapeutiques.

Les patients inclus sont protégés par des dispositions légales régissant la recherche clinique. Ainsi, cette étude est encadrée par la loi Jardé (132), portant sur la réglementation de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH). Brièvement, la loi Jardé classe la recherche clinique en 3 catégories :

- Catégorie 1 : Les recherches interventionnelles,
- Catégorie 2 : les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales,
- Catégorie 3 : Les recherches non interventionnelles.

L'étude LICORNE appartient à cette dernière catégorie, RIPH 3, c'est-à-dire : peu ou pas interventionnelle et dénuée de risques pour le patient.

Les RIPH 3 sont donc des études où tous les actes pratiqués et les produits utilisés le sont de manière habituelle sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Ce type de recherche nécessite néanmoins :

- Une notice d'information des participants,
- Un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) : L'avis a été obtenu le 10 août 2019 sous le N° CPP Nord-Ouest 4, ECH20/09,
- un enregistrement de l'étude sur le site [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) : l'étude y est enregistrée sous le numéro d'identification NCT01234567 (133),
- Que les données soient anonymisées.

2. Matériels et méthodes

a) Design de l'étude et participants

Durant la période allant de septembre 2020 à avril 2021, tous les patients admis dans les Services de Réanimation Adultes du CHU de Lille ont été inclus selon les critères suivants :

i. Critères d'inclusion

- Critères d'inclusion des patients atteints de la COVID-19 :
 - Patient infecté par le SARS-COV 2,
 - Homme ou femme,
 - Age : > 18 ans,
 - Conditions médicales spécifiques : patients infectés par le SARS-CoV 2 admis en réanimation pour atteinte respiratoire aiguë
- Critères d'inclusion des patients non atteints de la COVID-19 :
 - Homme ou femme,
 - Age : > 18 ans,
 - Conditions médicales spécifiques : patients non infectés par le SARS-COV 2 admis en réanimation.

ii. Critères d'exclusion

- Patient mineur ou sous tutelle ou curatelle,
- Refus de participer à l'étude,
- Patient pour lequel le recueil de la non-opposition ou du consentement est impossible en raison d'une barrière linguistique avec le patient lui-même ou avec sa personne de confiance ou ses proches,

- Patient pour lequel le recueil de la non-opposition ou du consentement est impossible en raison de son état de santé au moment de l'inclusion dans l'étude et pour lequel la personne de confiance ou les proches s'opposent à la participation à l'étude.

La confirmation de l'infection par le SARS-COV 2 a été réalisée au moins une fois par analyse RT-qPCR de prélèvements nasopharyngés.

Les sérums des patients de Réanimation ont été collectés et conservés à -20°C jusqu'à la réalisation des dosages de l'A1AT et du PAE et du phénotypage de l'A1AT.

L'exploration complémentaire de l'A1AT n'a pas nécessité de prélèvements supplémentaires et a été réalisée sur des reliquats de sang issus de prélèvements destinés au contrôle biochimique régulier lors de la prise en charge habituelle des patients.

Pour cette étude, les délais en jours entre la date d'admission dans le service de Réanimation et la date de prélèvement sont classés en cinq temps selon le schéma suivant :

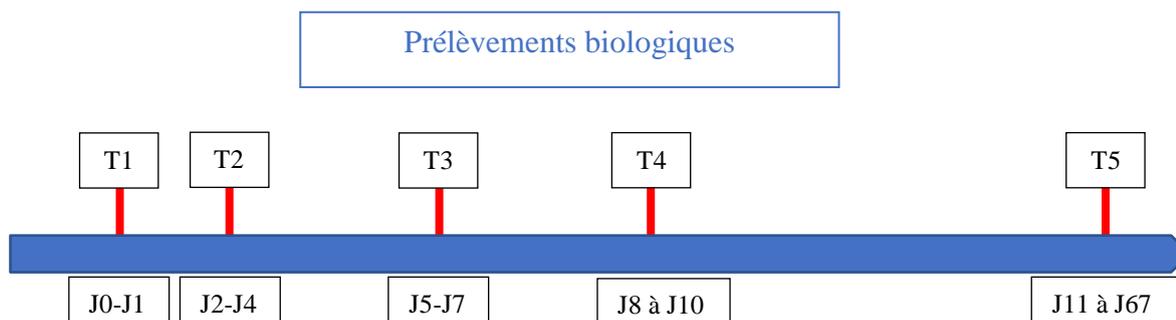


Figure 38 : Chronologie des prélèvements biologiques au cours de l'hospitalisation en réanimation.

b) Données cliniques

Le recueil des données cliniques des patients hospitalisés était sous la responsabilité des Biologistes du Centre de Biologie Pathologie de Lille. Ces données ont été ensuite anonymisées et reportées dans un tableur.

L'obésité a été définie selon les critères de l'OMS chez les adultes ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 (134, 135).

L'hypertension artérielle a été considérée sans distinction de son origine, qu'elle soit essentielle ou secondaire.

Le diabète qu'il soit de type I ou de type II, a également été pris en compte.

c) Données biologiques

Le dosage de l'A1AT circulante ainsi que celui du pouvoir antiélastasique et le phénotypage de l'A1AT en IEF ont été décrit dans le chapitre « Stratégie de diagnostic du DAAT ».

d) Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquences et pourcentages dans l'échantillon. Les variables quantitatives ont été exprimées en médianes (minimums et maximums).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

Les variables ont été comparées entre groupes de patients, par un test de Student pour les variables continues, et par un test de Chi2 ou un test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

La valeur d'un p inférieur à 0,05 a été considérée comme étant statistiquement significative.

3. Résultats et discussion

a) Description de la collection biologique

Au total 523 prélèvements sont parvenus à notre Laboratoire.

Pour l'exploration de l'A1AT, un nombre variable de tubes par patient a été récupéré, à partir des reliquats de prélèvements parvenus au Laboratoire de Biochimie des Protéines (Centre de Biologie Pathologie). En effet, certains prélèvements étaient en quantité insuffisante, ou présentaient un degré d'hémolyse ou de turbidité incompatibles avec les dosages.

La répartition des tubes par temps et par patient est détaillée dans les tableaux et graphiques suivants

Tableau 2: Nombre de tubes par patient

Nb tubes/patients	Nb Patients	Nb total tubes
1	259	259
2	41	82
3	17	51
4	3	12
>=5 et <10	11	69
>=10	4	50
Total	335	523

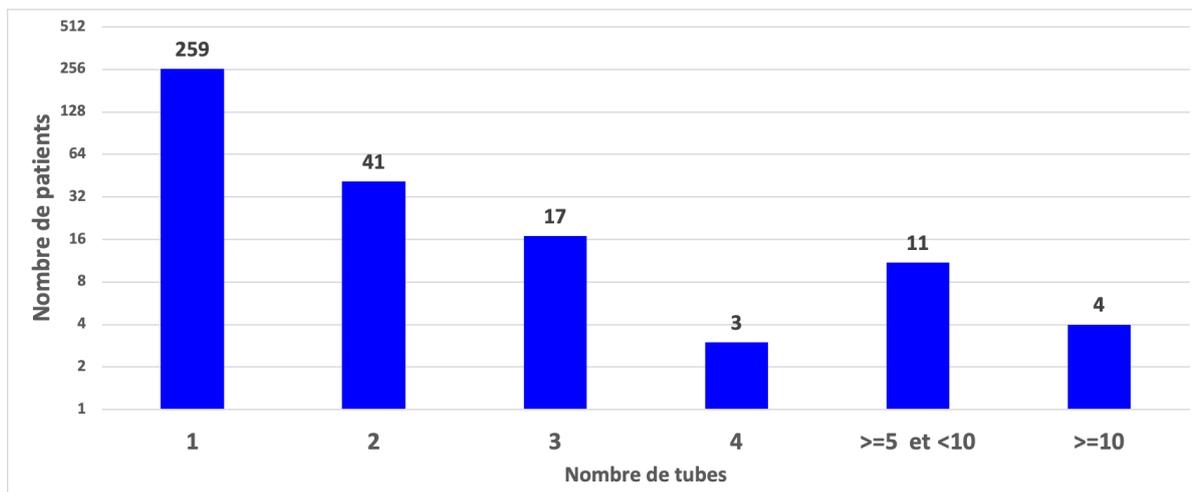


Figure 39 : Effectifs des patients selon le nombre de tubes (échelle des ordonnées en log2).

Sélection des prélèvements parmi les tubes surnuméraires :

Après avoir réalisé les dosages (A1AT et PAE) et le phénotypage de l'A1AT de tous les prélèvements (n=523), nous avons retenu :

- tous les tubes des patients avec 1 seul prélèvement, quel que soit le statut BHS (259 patients) ;
- tous les premiers tubes reçus pour les patients dont les sérums ne montraient pas de BHS (31 patients) ;
- les tubes qui correspondaient au temps de la 1^{ère} apparition des BHS dans la cinétique des tubes prélevés soit entre T1 et T5 (45 patients).

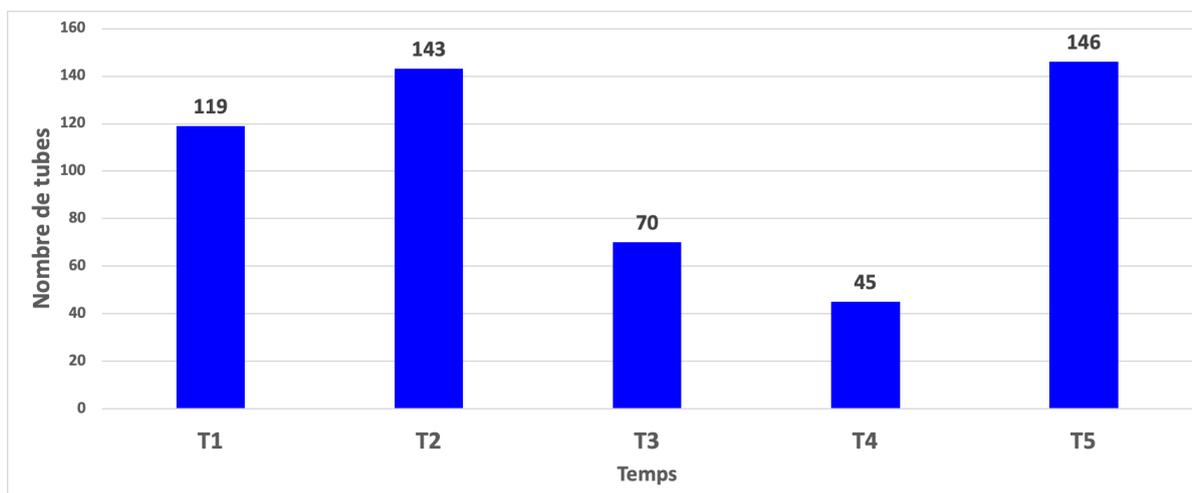


Figure 40 : Nombre de tubes en fonction des temps de prélèvements (n = 523).

b) Analyse descriptive de la population étudiée

La cohorte est composée de 335 patients hospitalisés en Réanimation soit 116 femmes (34.6%) et 219 hommes (65,4%) avec un âge médian de 66 ans (18 à 95 ans). Parmi les patients, 187 étaient infectés par le SARS-CoV-2 et 148 ne l'étaient pas. Au cours de l'hospitalisation, 94 décès étaient survenus.

Dans notre population, nous avons noté d'autres pathologies associées à la détresse respiratoire chez les patients atteints de COVID-19 en plus de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité :

- Asthme,
- Hépatopathie
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance rénale chronique ou aiguë
- Maladie cardio-vasculaire
- Maladie neurodégénérative
- Dyslipidémie
- Insuffisance respiratoire chronique
- Maladie cancéreuse,
- Hypothyroïdie
- Maladie auto-immune
- Immunosuppression

Les patients indemnes de COVID-19 avaient été admis dans le Service de Réanimation pour :

Défaillance multi-viscérale dans un contexte de :

- Choc septique
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë d'étiologie infectieuse ou non,
- Décompensation cardio-respiratoire
- Pancréatite aiguë
- Troubles hémodynamiques sévères
- Intoxications aiguës accidentelles ou volontaires
- Néphropathies
- Hépatopathies,
- Maladies cancéreuses
- Acidocétose diabétique
- Polytraumatisme

Tableau 3 : Caractéristiques des patients : comorbidités et paramètres biologiques selon le statut COVID-19.

	COVID-19 (-) (n=148)	COVID-19 (+) (n=187)	p
Sexe			
F	52 (35,1%)	64 (34,2%)	p = 0,8619 ns
H	96 (64,9%)	123 (65,8%)	
Age (ans)			
	67,3 (20,5-95,1)	65,6 (29,0-92,6)	p = 0,616 ns
Obésité (IMC>=30)			
Non	86 (72,9%)	76 (49,7%)	p = 0,0001
Oui	32 (27,1%)	77 (50,3%)	
NR*	30	34	
HTA			
Non	83 (56,1%)	79 (42,7%)	p = 0,0152
Oui	65 (43,9%)	106 (57,3%)	
NR*	0	2	
Diabète			
Non	112 (75,7%)	109 (58,9%)	p = 0,0012
Oui	36 (24,3%)	76 (41,1%)	
NR*	0	2	
A1AT (g/L)			
	2,14 (0,62-4,0)	2,16 (0,84-4,38)	p = 0,8061 ns
PAE (UI/L)			
	27 573 (6 441-59 752)	29 808 (9 572-70 060)	p = 0,1034 ns
Phénotype avec variant déficitaire			
Non	128 (89,5%)	173 (92,5%)	p = 0,3396 ns
Oui	15 (10,5%)	14 (7,5%)	
NR*	5	0	
Bandes hypersialylées			
Non	90 (60,8%)	100 (53,5%)	p = 0,1784 ns
Oui	58 (39,2%)	87 (46,5%)	

Les variables qualitatives en effectif et pourcentage (%); Les variables quantitatives en médiane (Range : Min-Max); NR* = Non renseigné
 BHS = Bandes hypersialylées; PAE = Pouvoir antiélastasique; A1AT = Alpha-1-antitrypsine; BMI = Indice de masse corporelle; HTA= hypertension artérielle

Dans notre population, les comorbidités sont significativement retrouvées chez les patients atteints de COVID-19.

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui rapportent que les personnes âgées, et/ou atteintes de maladies chroniques de type diabète, hypertension artérielle ou obésité sont plus susceptibles de faire des formes graves de COVID-19.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients : comorbidités et paramètres biologiques selon le décès.

	Décès (-) (n=241)	Décès (+) (n=94)	p
Sexe			
F	91 (37,8%)	25 (26,6%)	p = 0,05367 ns
H	150 (62,2%)	69 (73,4%)	
Age (ans)			
	64,6 (20.5-93.7)	68,1 (21.1-95.1)	p = 0,0006
Obésité (IMC>=30)			
Non	119 (59,2%)	43 (61,4%)	p = 0,7437 ns
Oui	82 (40,8%)	27 (38,6%)	
NR*	40	24	
HTA			
Non	117 (48,5%)	45 (48,9%)	p = 0,9524 ns
Oui	124 (51,5%)	47 (51,1%)	
NR*	0	2	
Diabète			
Non	164 (68,05%)	57 (61,9%)	p = 0,2926 ns
Oui	77 (31,9%)	35 (38,04%)	
NR*	0	2	
A1AT (g/L)			
	2,13 (0,84-4,94)	2,17 (0,62-4,63)	p = 0,822 ns
PAE			
	28 596 (9 411-70 060)	29 106 (6 441-57 956)	p = 0,9498 ns
Phénotype avec variant déficitaire			
Non	215 (90,3%)	86 (93,5%)	p = 0,366 ns
Oui	23 (9,7%)	6 (6,5%)	
NR*	3	2	
Bandes hypersialylées			
Non	153 (63,5%)	37 (39,4%)	p <0,0001
Oui	88 (36,5%)	57 (60,6%)	

Les variables qualitatives en effectif et pourcentage (%); Les variables quantitatives en médiane (Range : Min-Max); NR* = Non renseigné
 BHS = Bandes hypersialylées; PAE = Pouvoir antiélastasique; A1AT = Alpha-1-antitrypsine; BMI = Indice de masse corporelle; HTA= hypertension artérielle

Les patients décédés étaient significativement plus âgés et présentaient davantage de bandes hypersialylées de l'A1AT par rapport aux patients non décédés. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres variables.

Les caractéristiques descriptives de la population selon le statut COVID-19 et le décès sont reportées dans le tableau 5.

Tableau 5: Caractéristiques des patients : comorbidités et paramètres biologiques selon le statut COVID-19 et le décès.

	Globale	COVID-19 (-) n = 148		p	COVID-19 (+) n = 187		p
	n= 335	Décès (-) (n=111)	Décès (+) n=37		Décès (-) n=130	Décès (+) n=57	
Sexe							
F	116 (34,6%)	41 (36,9%)	11 (29,7%)	p = 0,426 ns	50 (38,5%)	14 (24,57%)	p = 0,065 ns
H	219 (65,4%)	70 (63,1%)	26 (70,3%)		80 (61,5%)	43 (75,4%)	
Age							
	66,4 (18-95,1)	66,7 (18-93,7)	67,8 (21,1-95,1)	p = 0,035	63,2 (29-88,6)	69 (35,4-92,6)	p = 0,005
Obésité (IMC >=30)							
Non	162 (59,8%)	66 (71,7%)	20 (76,9%)	p = 0,599 ns	53 (48,6%)	23 (52,3%)	p = 0,683 ns
Oui	109 (40,2%)	26 (28,3%)	6 (23,1%)		56 (51,4%)	21 (47,7%)	
NR*	64	19	11		21	13	
HTA							
Non	162 (48,3%)	58 (52,2%)	25 (67,6%)	p = 0,104 ns	59 (45,4%)	20 (35,08%)	p = 0,257 ns
Oui	171 (51%)	53 (47,7%)	12 (32,4%)		71 (54,6%)	35 (61,4%)	
NR*	2	0	0		0	2	
Diabète							
Non	221 (66%)	81 (73%)	31 (83,8%)	p = 0,184 ns	83 (63,8%)	26 (45,6%)	p = 0,0362
Oui	112 (33,4%)	30 (27%)	6 (16,2%)		47 (36,1%)	29 (50,9%)	
NR*	2	0	0		0	2	
A1AT							
	2,14 (0,62-4,38)	2,13 (0,88-4,01)	2,2 (0,62-3,95)	p = 0,976 ns	2,13 (0,84-4,38)	2,16 (0,97-4,04)	p = 0,799 ns
PAE							
	28812 (6441-70060)	27238 (9437-59752)	28581 (6441-54784)	p = 0,789 ns	30320 (9572-70060)	29286 (14656-57956)	p = 0,768 ns
Phénotype avec variant déficitaire							
Non	301 (89,8%)	96 (86,5%)	32 (86,5%)	p = 1,000 ns	119 (91,5%)	54 (94,7%)	p = 0,557 ns
Oui	29 (8,6%)	12 (10,8%)	3 (8,1%)		11 (8,5%)	3 (5,3%)	
NR*	5	3	2		0	0	
Bandes hypersialylées de l'A1AT							
Non	190 (57%)	73 (65,8%)	17 (46%)	p = 0,032	80 (62,3%)	20 (35,1%)	p < 0,001
Oui	145 (43%)	38 (34,2%)	20 (54%)		50 (37,7%)	37 (65%)	

Les variables qualitatives en effectif et pourcentage (%); Les variables quantitatives en médiane (Range : Min-Max); NR* = Non renseigné
 PAE = Pouvoir antiélastasique; A1AT = Alpha-1-antitrypsine; IMC = Indice de masse corporelle; HTA= hypertension artérielle

Les patients décédés étaient significativement plus âgés que ceux non décédés quel que soit le statut COVID-19, tandis que le sex ratio ne montrait pas de différence. La littérature confirme aussi que l'âge est considéré comme un facteur de risque de sévérité de la COVID-19.

Concernant les comorbidités, le diabète est significativement plus fréquent chez les patients décédés COVID-19(+) (50,9%) comparativement aux patients non décédés COVID-19(+) (36,1 %) ($p=0,0362$) à la différence de l'hypertension artérielle et l'obésité.

Ce résultat corrobore ce qui a été décrit dans la littérature où le diabète est considéré comme un facteur prédisposant au décès par la COVID-19 (136).

Dans le cadre de l'analyse des variants de l'alpha-1 antitrypsine parmi les 335 patients.

Il a été identifié que 29 d'entre eux présentaient un variant déficitaire répartis en 22 Pi*MS et 7 Pi*MZ (tableau 5).

En outre, 4 patients présentaient un déficit pondéral en A1AT avec une concentration comprise entre 0,62 et 0,88 g/L.

Comme attendu, chez les patients avec un variant déficitaire d'A1AT, la moyenne des concentrations sériques en A1AT était plus faible (2,08 g/L) que celle des patients non déficitaires (2,22 g/L) mais sans signification statistique ($p=0,219$). Malgré la présence d'un variant déficitaire, la moyenne des concentrations en A1AT se situe dans les valeurs élevées témoignant d'un processus inflammatoire intense.

Néanmoins, le pouvoir antiélastasique était significativement plus faible chez les sujets avec un variant déficitaire par rapport aux patients non porteurs d'un variant déficitaire : 25 746 UI/L versus 30 653 UI/L, respectivement ($p=0,005$). Ce résultat est expliqué par le déficit fonctionnel des variants déficitaires. En effet, comme il été mentionné précédemment, les variants Pi*Z et Pi*S ont une activité antiélastasique moindre que celle du variant Pi*M.

c) Alpha-1 antitrypsine et COVID-19

L'étude du DAAT selon le statut COVID-19 est représentée dans le tableau 6.

Dans notre population, nous ne mettons pas en évidence plus de phénotypes déficitaires (Pi*MS et Pi*MZ) chez les patients COVID-19 (+).

En effet, 10,5% des patients COVID19 (-) présentent un phénotype déficitaire contre 7,5% seulement des patients COVID-19 (+) mais sans significativité statistique ($p=0,448$).

Tableau 6:Analyse de la présence de phénotypes avec variant déficitaire selon le statut COVID-19.

	COVID (-)	COVID(+)	p
Phénotype sans variant déficitaire			
	128 (89,5%)	173 (92,5%)	p = 0,448 ns
Phénotype avec variant déficitaire			
	15(10,5%) (11 PiMS et 4 Pi*MZ)	14 (7,5%) (11 Pi*MS et 3 Pi*MZ)	

Les études épidémiologiques précédemment citées montrent une répartition géographique similaire du DAAT et de la COVID-19 (110, 112), ce qui va dans le sens d'une augmentation de la prévalence d'infections au SARS-CoV-2 chez les personnes possédant un phénotype déficitaire en A1AT.

Il faut prendre en considération dans ces résultats que le nombre de patients déficitaires dans notre population est faible (29 patients sur 335) et d'autre part que les patients atteints de ce déficit sachant le risque de développer des complications ont pris des précautions supplémentaires en ayant particulièrement recours aux protections individuelles et collectives (gestes barrières, isolement,...) comme récemment rapporté (137) ce qui expliquerait d'éventuelles fluctuations dans les résultats obtenus dont il faudra tenir compte.

Les résultats de l'étude sur la présence d'isoglycoformes de l'alpha-1-antitrypsine montrent que les patients qui ont des bandes hypersialylées (BHS) avaient en moyenne des valeurs :

- d'A1AT plus élevées (2,35 g/L) que ceux qui n'ont pas de bandes hypersialylées (2,09 g/L) ($p<0,0003$) ;
- et de PAE également plus élevée chez les patients qui ont des bandes hypersialylées 32153 UI/L par rapport à ceux qui n'ont pas de bandes hypersialylées 28615 UI/L ($p=0,0009$).

Le syndrome inflammatoire intense explique cette hypersialylation de l'A1AT. Celle-ci est corrélée positivement à l'augmentation de sa concentration circulante et de son activité antiélastasique.

De plus, les bandes hypersialylées M0/M1 étaient très significativement retrouvées chez les sujets décédés ($p < 0,0001$).

Cette différence significative est également notée en cas de décès quel que soit le statut COVID-19 des patients (Tableau 5).

Les BHS semblent être un marqueur de gravité quel que soit le statut COVID-19 et quelle que soit la pathologie responsable de l'hospitalisation en Réanimation. En effet, le pourcentage de patients décédés BHS+ COVID-19 (+) ne diffère pas significativement de celui des patients décédés BHS+ COVID-19 (-) : 64,9% vs 54,1%, respectivement ($p = 0,292$).

Nous avons également observé chez les patients COVID-19 (+) une fréquence plus importante d'apparition de BHS à T3 (J5-J7) comparativement aux patients COVID-19 (-) : 70% vs 41%, respectivement, ($p = 0,0551$), la valeur du p est proche du seuil de signification.

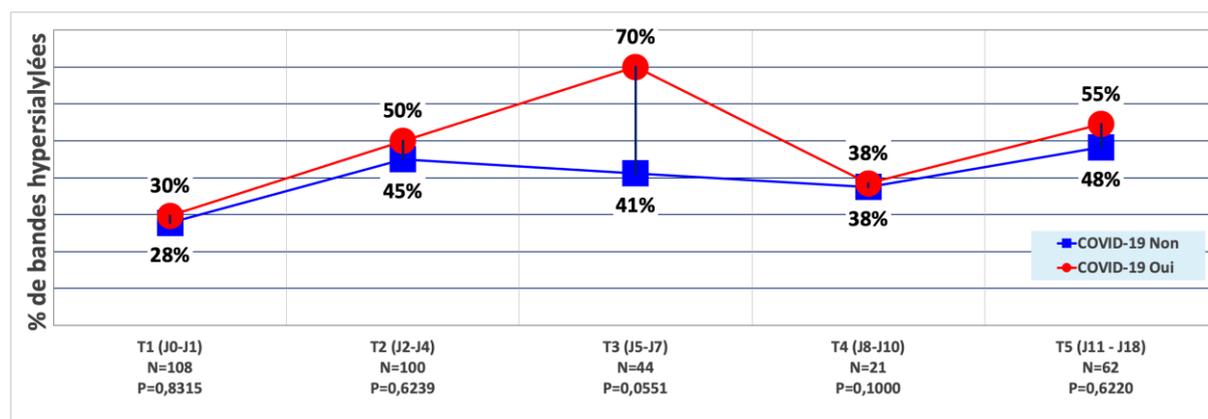


Figure 41 : Évolution des proportions des BHS chez les patients COVID-19 (+) versus les patients COVID-19 (-) au cours de l'hospitalisation en Réanimation.

Aux autres temps, la proportion de BHS est équivalente entre patients COVID-19 (-) et COVID-19 (+).

Ce résultat est corroboré par les travaux de McCarthy et al obtenus chez les patients atteints de pneumopathie aiguë communautaire. En effet, ils retrouvent des BHS plus apparentes en IEF entre J4 et J6.

4. Conclusion

La COVID-19 a commencé à se propager en Chine en décembre 2019 et a été déclarée comme pandémie par l'OMS en mars 2020.

Cette maladie peut s'aggraver chez certains patients, entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et nécessitant des soins en Réanimation.

L'infection provoque la destruction des cellules pulmonaires, déclenchant une réaction immunitaire et, dans certains cas, une dérégulation de celle-ci, notamment par une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires.

Cette « tempête de cytokines » pourrait jouer un rôle dans la progression vers le SDRA et la défaillance multi-viscérale.

De nombreux facteurs semblent être impliqués dans la gravité de la maladie, tels que la présence de comorbidités préexistantes et le déficit en alpha-1-antitrypsine (AAT). En effet, l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) interagit avec différents mécanismes de la COVID-19, tout d'abord en inhibant l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule pulmonaire, puis en exerçant ses effets anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et enfin antiprotéasiques.

De plus, une modification de la sialylation de l'A1AT a été observée en réponse à des états inflammatoires sévères, renforçant ainsi ses effets anti-inflammatoires (immunomodulateur et antiprotéasique), en améliorant son efficacité fonctionnelle et en participant à son implication dans l'évolution de la maladie.

Des études récentes ont ainsi montré la présence d'isoglycoformes hypersialylées d'A1AT (BHS) chez des patients atteints de pneumopathies aiguës communautaires.

Dans cette étude, nous avons examiné l'A1AT en tant que biomarqueur potentiel pour évaluer la gravité et l'évolution de la COVID-19.

Nos résultats en ce qui concerne les comorbidités ont montré que l'âge et le diabète sont associés à la sévérité de la COVID-19 chez les patients en Réanimation. Ces résultats corroborent les travaux publiés précédemment où l'âge et le diabète sont considérées comme facteur favorisant l'hospitalisation et le décès lors d'une infection à la COVID-19.

Bien que les études épidémiologiques précédemment citées montrent une répartition géographique similaire du DAAT et de la COVID-19, dans la population étudiée dans ce travail, nous ne confirmons pas l'hypothèse de la relation entre la survenue d'une infection à SARS-CoV-2 et la présence d'un DAAT. De même, la présence d'un DAAT ne semble pas être un facteur d'aggravation de la COVID-19.

D'autre part, nos résultats confirment la présence d'une modification de la sialylation de l'A1AT lors d'états inflammatoires aigus. Cette hypersialylation est significativement retrouvée chez les patients décédés quel que soit le statut relatif à la COVID-19. De plus, la présence de BHS est associée à une activité antiélastasique augmentée, témoignant d'une tentative de renforcer l'activité de l'A1AT, néanmoins insuffisante puisque ce changement qualitatif tend à être associé à des résultats cliniques moins favorables.

Notre population contrôle COVID-19 (-) est représentée par des patients hospitalisés en Réanimation. Le choix de ce groupe nous a permis de confirmer que même si les BHS ne sont pas spécifiques de la COVID-19, à situations critiques équivalentes, elles représentent un marqueur de mauvais pronostic.

L'A1AT peut donc être considérée comme un biomarqueur important dans la prise en charge des patients ayant contracté des infections sévères comme celles à SARS-CoV-2, aussi bien comme biomarqueur pour l'évaluation du pronostic que comme cible potentielle pour des interventions thérapeutiques. Ainsi, des perfusions ou des inhalations d'A1AT pourrait ouvrir la voie à des interventions ciblées visant à atténuer les lésions pulmonaires et à améliorer la survie des patients atteints de COVID-19 grave.

5. Bibliographie

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020;382(8):727-33.
2. WHO. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020. 2020.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
5. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(2):159-63.
6. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
7. Vabret A, Gouilh MA. Coronavirus. In: *Microbiologie SFd*, editor. *Traité de Virologie Médicale*. Paris2019. p. 547-62.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
9. Segondy M. Les coronavirus humains. *Rev Francoph Lab*. 2020;2020(526):32-9.
10. Zhang J, Xiao T, Cai Y, Chen B. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol*. 2021;50:173-82.
11. Candido KL, Eich CR, de Farina LO, Kadowaki MK, da Conceicao Silva JL, Maller A, et al. Spike protein of SARS-CoV-2 variants: a brief review and practical implications. *Braz J Microbiol*. 2022;53(3):1133-57.
12. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Jacobus G, Lourens PJ, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. 2019.
13. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020:NEJMs2005760.
14. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):612-7.
15. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4).
16. Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Zununi Vahed S, Ardalan M. Host Serine Proteases: A Potential Targeted Therapy for COVID-19 and Influenza. *Front Mol Biosci*. 2021;8:725528.
17. Birgand G, Kerneis S, Lucet J-C. Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*. 2022;1(1):2-12.
18. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.
19. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *medRxiv*. 2020.
20. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue De Medecine Interne*. 2020;41(6):375-89.

21. Losa D, Chanson M. The lung communication network. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(15):2793-808.
22. Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function. *Cell and tissue research.* 2017;367(3):413-26.
23. Nova Z, Skovierova H, Calkovska A. Alveolar-Capillary Membrane-Related Pulmonary Cells as a Target in Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(4):831.
24. Fraser BJ, Beldar S, Seitova A, Hutchinson A, Mannar D, Li Y, et al. Structure and activity of human TMPRSS2 protease implicated in SARS-CoV-2 activation. *Nature Chemical Biology.* 2022;18(9):963-71.
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular cell.* 2020;78(4):779-84.e5.
26. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2022;23(1):3-20.
27. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *Journal of clinical pathology.* 2020;73(7):366-9.
28. Vankadari N. Structure of Furin Protease Binding to SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Implications for Potential Targets and Virulence. *The Journal of Physical Chemistry Letters.* 2020;11:6655-63.
29. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate medical journal.* 2021;97(1147):312-20.
30. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20(6):363-74.
31. Kunnumakkara AB, Rana V, Parama D, Banik K, Girisa S, Henamayee S, et al. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related? *Life sciences.* 2021;284:119201.
32. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Mantelli F, Allegretti M, et al. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in pharmacology.* 2022;12:808797.
33. Ronit A, Berg RMG, Bay JT, Haugaard AK, Ahlström MG, Burgdorf KS, et al. Compartmental immunophenotyping in COVID-19 ARDS: A case series. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2021;147(1):81-91.
34. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021;6:255.
35. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2020;509:280-7.
36. Zoulikha M, Huang F, Wu Z, He W. COVID-19 inflammation and implications in drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 2022;346:260-74.
37. Hurtado-Nedelec M, Dang PM-C, Monteiro RC, Benna JE, Gougerot-Pocidallo M-A. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2014;2014(462):25-38.
38. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussaniy HA, Al-Harcana NAH, Alexiou A, Batiha GE-S. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *International immunopharmacology.* 2022;104:108516.
39. Gramegna A, Amati F, Terranova L, Sotgiu G, Tarsia P, Miglietta D, et al. Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respiratory research.* 2017;18:211.

40. Weiss SJ. Tissue Destruction by Neutrophils. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(6):365-76.
41. Garnier M, Quesnel C, Constantin J-M. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. *La Presse Médicale Formation*. 2021;2(1):14-24.
42. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
43. Touil A, Nemsli E, Maazaoui S, Chaabane M, Znegui T, Maddeh S, et al. Manifestations cliniques du COVID-19 chez des patients non sévères traités en ambulatoire : une cohorte tunisienne. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2023;15(1):202.
44. Desvaux É, Faucher J-F. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020;2020(526):40-7.
45. Bigot-Corbel E, Lanore A, Raulet C, Delorme C, Azulay J-P, Lehmann S, et al. SARS-CoV-2 et atteintes neurologiques : quelle est la place des biomarqueurs ? *Ann Biol Clin*. 2021;79(1):7-16.
46. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg*. 2021;21(125):297-303.
47. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2023;64(1):90-107.
48. Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M, Bercea I. Comorbidities of COVID-19 Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(8).
49. WHO. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations évolutives 2021 [updated 25/01/2021; cited 2023 25/09/2023]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339920/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-fre.pdf?sequence=1%26isAllowed=y>.
50. Fernando SM, Ferreyro BL, Urner M, Munshi L, Fan E. Diagnostic et traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2021;193(25):E978-E86.
51. HAS. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19: Collège de la Médecine Générale; 2020 [updated 1/05/2022. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-atteints-de-covid-19.
52. AMELI. Fin de l'isolement, Contact Covid, SI-DEP : plusieurs évolutions entrent en vigueur 2023 [updated 13/07/2023. Available from: <https://www.ameli.fr/exercice-coordonne/actualites/fin-de-l-isolement-contact-covid-si-dep-plusieurs-evolutions-entrent-en-vigueur>.
53. Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020;59(599):27-33.
54. Buxeraud J, Faure S, Fougere É. Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19. *Actualités Pharmaceutiques*. 2022;61(617):10-2.
55. HAS. Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 : Traitement de la Covid-19 2023 [updated 15/06/2023. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/reco468_fiche_rr_traitement_covid_19_mel.pdf.
56. Gouvernement.fr. Gestes barrières 2022 [Available from: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/gestes-barrieres>.
57. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. 2021.
58. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(4):e2313.

59. Patel R, Kaki M, Potluri VS, Kahar P, Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2023;18(1):2002083.
60. ANSM. VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur) 2022 [updated 20/03/2023. Available from: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/vidprevtyl-beta-sanofi-pasteur>.
61. ANSM. Nuvaxovid (Novavax) 2022 [updated 26/04/2022. Available from: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/nuvaxovid-novavax>.
62. Cespharm. Campagne de vaccination contre le Covid-19 à l'automne 2023: Cespharm : Education et prévention pour la santé; 2023 [Available from: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2023/campagne-de-vaccination-contre-le-covid-19-a-l-automne-2023>.
63. Schultze HE, Göllner I, Heide K, Schönenberger M, Schwick G. Zur Kenntnis der α -Globuline des menschlichen Normalserums. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1955;10(8):463-73.
64. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1963.
65. Balduyck M, Odou MF, Zerimech F, Porchet N, Lafitte JJ, Maitre B. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: modalities, indications and diagnosis strategy. *Rev Mal Respir*. 2014;31(8):729-45.
66. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121(1):3-9.
67. Lisowska-Myjak B, Sygitowicz G, Wolf B, Pachecka J. Serum alpha-1-antitrypsin concentration during normal and diabetic pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001;99(1):53-6.
68. Herbeth B, Bagrel A, Dalo B, Siest G, Leclerc J, Rauber G. Influence of oral contraceptives of differing dosages on alpha-1-antitrypsin, gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1981;112(3):293-9.
69. Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1343-52.
70. Mornex JF. Le déficit en alpha 1-antitrypsine. *Rev Mal Respir*. 2022.
71. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014;276(4):311-35.
72. Vignaud H, Cullin C, Bouchecareilh M. [Alpha-1 antitrypsin deficiency: A model of alteration of protein homeostasis or proteostasis]. *Rev Mal Respir*. 2015.
73. Lomas DA. Molecular mousetraps, alpha1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Clinical medicine (London, England)*. 2005;5(3):249-57.
74. Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2016;83(7):507-14.
75. Sun R, Xu Z, Zhu C, Chen T, Munoz LE, Dai L, et al. Alpha-1 antitrypsin in autoimmune diseases: Roles and therapeutic prospects. *International immunopharmacology*. 2022;110:109001.
76. Law RH, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, et al. An overview of the serpin superfamily. *Genome biology*. 2006;7(5):216.
77. Kelly-Robinson GA, Reihill JA, Lundy FT, McGarvey LP, Lockhart JC, Litherland GJ, et al. The Serpin Superfamily and Their Role in the Regulation and Dysfunction of Serine Protease Activity in COPD and Other Chronic Lung Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(12).
78. NCBI. Chromosome Map. The National Center for Biotechnology Information 1998.

79. Lopez-Campos JL, Rapun N, Czischke K, Jardim JR, Acquier MF, Munive AA, et al. Distribution of alpha1 antitrypsin rare alleles in six countries: Results from the Progenika diagnostic network. *Hum Genomics*. 2023;17(1):48.
80. Zerimech F, Hennache G, Bellon F, Barouh G, Lafitte JJ, Porchet N, et al. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha 1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(2):260-3.
81. Santangelo S, Scarlata S, Poeta ML, Bialas AJ, Paone G, Incalzi RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Perspective from Genetics to Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2017;24(1):65-90.
82. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. *The New England journal of medicine*. 2002;346(1):45-53.
83. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *The American journal of pathology*. 2005;166(2):377-86.
84. Riley L, Lascano J. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2020;172:106145.
85. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *Journal of hepatology*. 2022;76(4):946-58.
86. Franciosi AN, Alkhunaizi MA, Woodsmith A, Aldaihani L, Alkandari H, Lee SE, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Tobacco Smoking: Exploring Risk Factors and Smoking Cessation in a Registry Population. *COPD*. 2021;18(1):76-82.
87. Stoller JK. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59(2):92-3.
88. Abboud RT. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2006;1:80-7.
89. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1443-55.
90. Velter C, Lipsker D. [Cutaneous panniculitis]. *La Revue de medecine interne / fondee* 2016;37(11):743-50.
91. Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ, Buckley C, Gulmann C, O'Kane M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;87(4):825-32.
92. Irvine C, Neild V, Stephens C, Black M. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990;83(11):743-4.
93. Sabbagh DK, Barmayehvar B, Nguyen T, Edgar RG, Turner AM. Managing panniculitis in alpha-1 antitrypsin deficiency: Systematic review of evidence behind treatment. *World Journal of Dermatology*. 2018;7(1):1-8.
94. Tejwani V, Stoller JK. The spectrum of clinical sequelae associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12_suppl:2040622321995691.
95. Terrier B. [Treatment of ANCA-associated vasculitides: Certainties and controversies]. *Nephrologie & therapeutique*. 2019;15 Suppl 1:S7-S12.
96. Klumpp T, Bieth JG. Automated measurement of the elastase-inhibitory capacity of plasma with a centrifugal analyzer. *Clin Chem*. 1979;25(6):969-72.
97. JO. Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. 2008 [Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000018606712>].

98. Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh M, Cuvelier A, Epaud R, Kerjouan M, et al. [French clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lung disease with alpha 1-antitrypsin deficiency]. *Rev Mal Respir.* 2022.
99. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J.* 2010;35(5):960-8.
100. Balduyck M, Chapuis Cellier C, Roche D, Odou MF, Joly P, Madelain V, et al. Diagnostic biologique du déficit en alpha-1-antitrypsine : développement d'un test simplifié sur goutte de sang recueillie sur papier-filtre. *Ann Biol Clin.* 2014;72(6):689-704.
101. Chapuis Cellier C, Narjoz C, Zerimech F, Odou MF, Joly P, Lombard C, et al. [Screening for alpha1-antitrypsin deficiency using dried blood spot: Assessment of the first 20 months]. *Rev Mal Respir.* 2020;37(8):633-43.
102. Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. *Rev Mal Respir.* 2007;24:7-17.
103. Mal H. Déficit en alpha-1 antitrypsine : des perspectives prometteuses. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 2022;14(2, Supplement 2):2S408-2S11.
104. Craig TJ, Corbett ML, Meadows JA. Improving Detection of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Role of the Allergist. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023.
105. Hernandez-Perez JM, Ramos-Diaz R, Vaquerizo-Pollino C, Perez JA. Frequency of alleles and genotypes associated with alpha-1 antitrypsin deficiency in clinical and general populations: Revelations about underdiagnosis. *Pulmonology.* 2023;29(3):214-20.
106. Feitosa PH. Diagnosis and augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: current knowledge and future potential. *Drugs Context.* 2023;12.
107. Lomas DA, Hurst JR, Gooptu B. Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: new therapies. *Journal of hepatology.* 2016.
108. Tracllet J, Delaval P, Terrioux P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. *Rev Mal Respir.* 2015;32(4):435-46.
109. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2020 au sujet de alpha-1 antitrypsine humaine : PROLASTIN 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable. 2020 [Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18437_PROLASTIN_PIC_INS_AvisDef_CT18437.pdf].
110. Shapira G, Shomron N, Gurwitz D. Ethnic differences in alpha-1 antitrypsin deficiency allele frequencies may partially explain national differences in COVID-19 fatality rates. *FASEB J.* 2020.
111. Yoshikura H. Epidemiological correlation between COVID-19 epidemic and prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in the world. *Glob Health Med.* 2021;3(2):73-81.
112. Vianello A, Braccioni F. Geographical Overlap Between Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and COVID-19 Infection in Italy: Casual or Causal? *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(9):609-10.
113. Faria N, Ines Costa M, Gomes J, Sucena M. Alpha-1 antitrypsin deficiency severity and the risk of COVID-19: A Portuguese cohort. *Respir Med.* 2021;181:106387.
114. Ferrarotti I, Ottaviani S, Balderacchi AM, Barzon V, De Silvestri A, Piloni D, et al. COVID-19 infection in severe Alpha 1-antitrypsin deficiency: Looking for a rationale. *Respir Med.* 2021;183:106440.
115. Azouz NP, Klingler AM, Callahan V, Akhrymuk IV, Elez K, Raich L, et al. Alpha 1 Antitrypsin is an Inhibitor of the SARS-CoV-2-Priming Protease TMPRSS2. *Pathog Immun.* 2021;6(1):55-74.
116. Wettstein L, Weil T, Conzelmann C, Muller JA, Gross R, Hirschenberger M, et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV-2 infection. *Nature communications.* 2021;12(1).

117. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59.
118. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American journal of pathology.* 2021;191(1):4-17.
119. Silva V, Radic M. COVID-19 Pathology Sheds Further Light on Balance between Neutrophil Proteases and Their Inhibitors. *Biomolecules.* 2022;13(1):82.
120. McElvaney OF, Asakura T, Meinig SL, Torres-Castillo JL, Hagan RS, Gabillard-Lefort C, et al. Protease-anti-protease compartmentalization in SARS-CoV-2 ARDS: Therapeutic implications. *EBioMedicine.* 2022;77:103894.
121. Bai X, Schountz T, Buckle AM, Talbert JL, Sandhaus RA, Chan ED. Alpha-1-antitrypsin antagonizes COVID-19: a review of the epidemiology, molecular mechanisms, and clinical evidence. *Biochemical Society transactions.* 2023;51(3):1361-75.
122. Allen TC, Kurdowska A. Interleukin 8 and Acute Lung Injury. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2013;138(2):266-9.
123. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine.* 2022;153:155828.
124. McCarthy C, Dunlea DM, Saldova R, Henry M, Meleady P, McElvaney OJ, et al. Glycosylation Repurposes Alpha-1 Antitrypsin for Resolution of Community-acquired Pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2018;197(10):1346-9.
125. O'Brien ME, Murray G, Gogoi D, Yusuf A, McCarthy C, Wormald MR, et al. A Review of Alpha-1 Antitrypsin Binding Partners for Immune Regulation and Potential Therapeutic Application. *International journal of molecular sciences.* 2022;23(5):2441.
126. Goel K, Serban KA. The multifaceted protease-anti-protease imbalance in COVID-19. *EBioMedicine.* 2022;78:103973.
127. Dorsett KA, Marciel MP, Hwang J, Ankenbauer KE, Bhalerao N, Bellis SL. Regulation of ST6GAL1 sialyltransferase expression in cancer cells. *Glycobiology.* 2021;31(5):530-9.
128. McElvaney OJ, McEvoy N, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020.
129. Zerimech F, Jourdain M, Onraed B, Bouche-careilh M, Sendid B, Duhamel A, et al. Protease-antiprotease imbalance in patients with severe COVID-19. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(8):e330-e4.
130. Yang C, Keshavjee S, Liu M. Alpha-1 Antitrypsin for COVID-19 Treatment: Dual Role in Antiviral Infection and Anti-Inflammation. *Frontiers in pharmacology.* 2020;11:615398.
131. WHO. Weekly epidemiological update - 29 December 2020 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-29-december-2020>].
132. Jardé. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1), Loi Jardé - NOR : SASX0901817L. *Journal Officiel de la République Française;* 2012. p. N°0056.
133. ClinicalTrials.gov. Predictors of Mortality at Day 28 of Patients Treated at Lille University Hospital for COVID-19 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04475211?locStr=Lille,%20France&country=France&state=Hauts-de-France&city=Lille&distance=50&cond=Covid19&term=licorne&rank=1&a=2>].
134. WHO. Obesity and overweight: World Health Organization; 2021 [updated 09/06/2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
135. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.

136. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:649525.
137. Hay MA, Holm KE, McCathern J, Sandhaus RA, Strange C. Impact of Coronavirus Disease 2019 and Vaccination Attitudes on Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2023.

6. Index des figures

Figure 1 : L'arbre phylogénétique des coronavirus	17
Figure 2 : Organisation schématique du génome du SARS-CoV-2.....	18
Figure 3 : Structure du SARS-CoV-2.....	18
Figure 4 : Représentation de la protéine S.....	19
Figure 5 : Entrée du SARS-CoV-2 dans le pneumocyte de type II.....	19
Figure 6 : Structure alvéolaire	21
Figure 7 : Protéine S (Spike) de coronavirus.....	22
Figure 8 : Alignement des séquences des différentes protéines S des coronavirus.....	23
Figure 9 : Représentation des deux étapes de clivage protéolytique de la protéine S	23
Figure 10 : Chronologie des évènements durant l'infection à SARS-CoV-2.....	26
Figure 11 : Illustration schématique de l'hyper-inflammation induite par la COVID-19	27
Figure 12 : Manifestations cliniques systémiques de la COVID-19.....	28
Figure 13 : Mécanisme d'action du Paxlovid®	32
Figure 14 : Guide pour la prévention de la COVID-19	33
Figure 15 : Recommandations de Primo-vaccination contre la COVID-19	34
Figure 16 : Structure tridimensionnelle de l'alpha-1-antitrypsine	37
Figure 17 : Mécanisme de type « piège à souris » de l'A1AT	38
Figure 18 : Rôles de l'A1AT.....	38
Figure 19 : Représentation du locus de l'A1AT sur le chromosome 14.....	39
Figure 20 : Exemples de profils de migration en IEF de variants communs d'A1AT.....	40
Figure 21 : Locus de l'A1AT et les variations génétiques	40
Figure 22 : Polymérisation de l'A1AT	41
Figure 23 : Présentation histologique de l'atteinte hépatique.....	42
Figure 24 : Physiopathologie du DAAT	43
Figure 25 : Principe de l'immunoturbidimétrie.....	45
Figure 26 : Exemples de profils de migration en IEF de variants d'A1AT	47
Figure 27 : Arbre décisionnel : Exploration des déficits congénitaux en A1AT	49
Figure 28 : Trousse AlphaSpot® : du cabinet du Pneumologue au laboratoire	50
Figure 29 : Répartition démographique conjointe entre le DAAT Pi S et Pi Z	53
Figure 30 : Répartition conjointe des cas confirmés de DAAT et de la COVID-19 en Italie	54
Figure 31 : Représentation schématique de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.....	55
Figure 32 : Représentation schématique de l'inhibition de TMPRSS2 par l'A1AT.....	56
Figure 33 : Schéma des compartiments vasculaires et alvéolaires pendant l'homéostasie et l'inflammation aiguë du SDRA COVID-19	57
Figure 34 : A - Migration de l'A1AT en IEF (sérum d'un patient atteint de pneumopathie aiguë).....	58
Figure 34 : B – Acide sialique et % de glycanes (chez le même patient)	58
Figure 35 : Bandes M0 et M1 en IEF de sérums d'un patient sain (TS) et d'un patient COVID-19.....	59
Figure 36 : Déséquilibre Protéase-antiprotéase dans le SDRA liée au COVID-19.....	60

Figure 37 : A1AT et COVID-19	60
Figure 38 : Chronologie des prélèvements biologiques au cours de l'hospitalisation en réanimation	63
Figure 39 : Effectifs des patients selon le nombre de tubes.....	65
Figure 40 : Nombre de tubes en fonction des temps de prélèvements	65
Figure 41 : Évolution des proportions des BHS chez les patients atteints de COVID-19 versus les patients non atteints au cours de l'hospitalisation en réanimation	72

7. Index des tableaux

Tableau 1 : Relations entre le profil phénotypique et la concentration plasmatique en alpha-1-antitrypsine	46
Tableau 2 : Nombre de tubes par patient.....	64
Tableau 3 : Caractéristiques des patients : comorbidités et paramètres biologiques selon le statut COVID-19	67
Tableau 4 : Caractéristiques des patients : comorbidités et paramètres biologiques selon le décès	68
Tableau 5 : Caractéristiques des patients : comorbidités et paramètres biologiques selon le statut COVID-19 et le décès.....	69
Tableau 6 : Analyse de la présence de phénotypes avec variant déficitaire selon le statut COVID-19.	71

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/ 2023

Nom : AFIF

Prénom : Sarah

Titre de la thèse : l'alpha-1-antitrypsine : un biomarqueur prometteur pour l'évaluation de la gravité et de l'évolution de la COVID-19

Mots-clés : COVID-19 ; SDRA ; Alpha-1-antitrypsine ; Déficit en alpha-1-antitrypsine ; Hypersialylation

Résumé :

La COVID-19 a commencé à se propager en Chine en décembre 2019 et a été déclarée comme pandémie par l'OMS en mars 2020.

Cette maladie peut s'aggraver chez certains patients, entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et nécessitant des soins en Réanimation.

L'infection provoque la destruction des cellules pulmonaires, déclenchant une réaction immunitaire et, dans certains cas, une dérégulation de celle-ci, notamment par une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires.

Cette « tempête de cytokines » pourrait jouer un rôle dans la progression vers le SDRA et la défaillance multi-viscérale.

De nombreux facteurs semblent être impliqués dans la gravité de la maladie, tels que la présence de comorbidités préexistantes et le déficit en alpha-1-antitrypsine (DAAT).

En effet, l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) interagit avec différents mécanismes de la COVID-19

L'étude prospective, rétrospective, observationnelle et monocentrique portant sur 335 patients hospitalisés au sein du Service de Réanimation du Centre Hospitalier Universitaire de Lille a été réalisée entre septembre 2020 et avril 2021.

Comme attendu, en ce qui concerne les comorbidités, l'âge et le diabète sont associés à la sévérité de la COVID-19. De plus, nos résultats montrent la présence d'une modification de la sialylation de l'A1AT lors d'états inflammatoires aigus. Cette hypersialylation est significativement retrouvée chez les patients décédés quel que soit leur statut relatif à la COVID-19 et elle est significativement associée à une activité antiélastasique augmentée.

L'A1AT peut donc être considérée comme un biomarqueur important dans la prise en charge des patients ayant contracté des infections sévères comme celles à SARS-CoV-2, aussi bien comme biomarqueur pour l'évaluation du pronostic que comme cible potentielle pour des interventions thérapeutiques.

Membres du jury :

Président :

- Monsieur Philippe GERVOIS, Maître de Conférences, HDR, Pharmacien, UFR3S

Directeurs, conseillers de thèse :

- Madame Malika BALDUYCK, Praticien Hospitalier, HDR, Pharmacien, Centre de Biologie Pathologie de Lille, CHU de Lille
- Monsieur Farid ZERIMECH, Praticien Hospitalier, Médecin Biologiste, Centre de Biologie Pathologie de Lille, CHU de Lille

Membre extérieur :

- Monsieur Pascal PIGNY, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Centre de Biologie Pathologie de Lille, CHU de Lille