

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

# Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

**Domaine** : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

**Filière** : Sciences biologiques

**Spécialité** : Biochimie – Immunologie

Intitulé du thème :

**Les infections virales et l'athérosclérose (cas de la COVID-19) : Revue Systématique**

Présenté par : Melle CHERGUI Hadjer

Melle ZIDI Nour El Houda

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mme** ZEMRI Khalida (M.C.A/UDL/SBA)

Examineur : **Mme** HARIR Noria (Professeur/UDL/SBA)

Promoteur : **Mr** DIAF Mustapha (M.C.A/UDL/SBA)

Co-Promoteur : (//)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

# Dédicaces

*Je dédie ce mémoire :*

*A mon très cher père **Abdallah ZIDI***

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.*

*Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*A ma très chère mère*

***Rafika** qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*A mon adorable et unique sœur*

***Asmaa** pour son amour, humour et soutien moral aux moments les plus difficiles. Je te souhaite plein de succès et de joie. Que Dieu te garde et illumine ton chemin, je t'aime.*

*A mon adorable neveu **Bahaa Eddine***

*A qui je souhaite longue et heureuse vie pleine de moments agréables, de réussite et de bonheur.*

*A mon cher frère*

*Amine* tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

*A ma meilleure amie*

*Hadjer MAACHOU* J'ai aucun mot ou phrase qui peuvent exprimer notre super amitié, je te souhaite que du bonheur

*A mon binôme Hadjer CHERGUI* et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amies, et sœurs de cœur.*

*Nour El Houda*

# Dédicaces

*Je remercie avant tout dieu le tout puissant de m'avoir accordé  
patience, force et volonté pour terminer ce travail.*

*Ce travail a bénéficié du soutien de plusieurs personnes qu'il  
me fait plaisir de remercier*

*je suis très heureuse de remercier D'abord et avant tout,  
la lumière de ma vie, la source de mon travail acharné, ma vie, mon bonheur,*

**MA MERE**

*que j'admire.*

*Pour la personne dans ma vie, mon exemple éternel, la personne qui s'est  
sacrifiée pour voir mon succès, mon bonheur, **MON PERE.***

*Que Dieu les protège .*

*Mes chers frères : **RJADH, MOHAMMED** merci pour leurs  
encouragements continus Mes chères amies : **YASMINE, IBTISSEM**  
Je ne dirais jamais assez pour exprimer mon amour et mes remerciements.*

*Et mon binôme Mon partenaire, **NOUREL HOUDA**, m'a apporté  
un grand soutien dans tous les processus.*

*A toutes les personnes que j'aime, celles qui m'aiment et me respectent  
de près ou de loin.*

*Enfin, mon plus profond respect est que dans tous mes cycles scolaires,  
mes bons professeurs m'ont inspiré*

**HADJER**

# Remerciements

*Tout d'abord louange à ALLAH le tout puissant qui a éclairé*

*Nos chemins et nous a guidé pour terminer cette étude dans de*

*Bonnes conditions.*

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour*

*Sans l'aide et l'encadrement de Mr DIAF Moustapha, nous vous*

*Remercions pour la qualité de votre encadrement exceptionnel, pour votre*

*patience, votre rigueur*

*et votre disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*A Madame HARIR Nouria , présidente du jury,*

*Madame ZEMRI Khalida membre du jury*

*Nos vifs remerciements d'avoir accepté d'évaluer notre travail.*

# Remerciements

*Tout d'abord louange à ALLAH le tout puissant qui a éclairé  
Nos chemins et nous a guidé pour terminer cette étude dans  
de bonnes conditions.*

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans  
L'aide et l'encadrement de Mr DIAF Moustapha, on le remercie pour  
la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur  
et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*A Madame ZEMRI Khalida , présidente du jury*

*Madame HARIR Nouria, membre du jury*

*Nos vifs remerciements d'avoir accepté d'évaluer notre travail.*

## Résumé

Les coronavirus sont un grand groupe de virus connus pour provoquer des maladies allant du simple rhume à des maladies plus graves tel que le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient et le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS). Le nouveau coronavirus (SARS CoV-2) a été découvert à Wuhan, en Chine, en 2019. Il s'agit d'un nouveau type de coronavirus qui n'a jamais été trouvé chez l'homme auparavant. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral) sont à risque de développer une forme sévère de COVID-19. L'objectif du présent travail était de réaliser une revue systématique sur les articles traitants l'interaction entre l'infection viral à la COVID-19 et l'athérosclérose.

La base de données, Pub Med, a fait l'objet d'une recherche d'articles publiés en anglais. Les études sélectionnées concernent des essais épidémiologiques et d'observation ou de cohorte publiée évoquant relation entre la COVID-19 et les articles qui traitent les facteurs de risque qui ont en commun la capacité d'accélérer le développement de l'athérosclérose.

Dix articles ont été inclus avec une analyse indépendante et comparative des deux complications de santé. Nous avons constaté que le risque de la COVID-19 est particulièrement lié aux facteurs de risque de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque, d'arythmie (causée par une tachycardie ou un cœur lent) ou d'athérosclérose. Les facteurs de risque cardiovasculaire (l'obésité, diabète, hypertension...) ne se chevauchent pas. Mais cela exacerbera le risque cardiaque du SRAS-CoV-2.

En effet, il est clair que le risque de décès est élevé chez les patients atteints de COVID-19 avec maladie cardiovasculaire préexistante. Par ailleurs, SARS-CoV-2 peut également induire des lésions myocardiques, de l'arythmie, un syndrome coronarien aigu, des ischémies aiguës de membre, des infarctus cérébraux, et surtout une forte augmentation des embolies pulmonaires et dans une moindre mesure des thromboses veineuses profondes. Enfin, les interactions médicamenteuses potentielles chez les patients atteints de COVID-19 et de maladies cardiovasculaires comorbides deviennent également une préoccupation sérieuse. En combinant une meilleure connaissance des caractéristiques biologiques du virus avec les résultats cliniques, cela améliore notre compréhension des mécanismes potentiels qui sous-tendent la COVID-19, ouvrant ainsi la voie au développement de solutions préventives et thérapeutiques de façon à développer des solutions de prévention et de traitement.

**Mots clés :** COVID-19, maladies cardiovasculaires, SARS-CoV-2, l'athérosclérose l'obésité, diabète, hypertension

# *Abstract*

Coronaviruses are a large group of viruses known to cause illnesses ranging from the common flu to more serious illnesses such as Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). The novel coronavirus (SARS CoV-2) was discovered in Wuhan, China in 2019. It is a new type of coronavirus that has never been found in humans before. Patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases (coronary heart disease, stroke) are at risk of developing a severe form of COVID-19. The objective of this work was to conduct a systematic review of articles dealing with the interaction between viral COVID-19 infection and atherosclerosis.

The database, PubMed, was searched for articles published in English. The selected studies relate to epidemiological and observational or published cohort trials evoking relationship between COVID-19 and articles that address risk factors that have in common the ability to accelerate the development of atherosclerosis.

Ten articles were included with an independent and comparative analysis of the two health complications. We have found that the risk of COVID-19 is particularly related to risk factors for coronary artery disease, heart failure, arrhythmia (caused by tachycardia or a slow heart), or atherosclerosis. Cardiovascular risk factors (obesity, diabetes, hypertension, etc.) do not overlap. But it will exacerbate the heart risk of SARS-CoV-2.

Indeed, it is clear that the risk of death is high in patients with COVID-19 with pre-existing cardiovascular disease. In addition, SARS-CoV-2 can also induce myocardial damage, arrhythmia, acute coronary syndrome, acute limb ischemias, cerebral infarctions, and above all a sharp increase in pulmonary emboli and to a lesser extent thrombosis. deep veins. Finally, potential drug interactions in patients with COVID-19 and co-morbid cardiovascular disease are also becoming a serious concern. By combining a better knowledge of the biological characteristics of the virus with clinical results, it improves our understanding of the potential mechanisms underlying COVID-19, thus paving the way for the development of preventive and therapeutic solutions in order to develop prevention solutions. and processing.

**Keywords:** COVID-19, cardiovascular disease, SARS-CoV-2, atherosclerosis obesity, diabetes, hypertension.

# ملخص

فيروسات كورونا هي مجموعة كبيرة من الفيروسات المعروفة بأنها تسبب أمراضًا تتراوح من نزلات البرد إلى أمراض أكثر خطورة مثل متلازمة الشرق الأوسط التنفسية ومتلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة (سارس). تم اكتشاف فيروس كورونا الجديد (SARS CoV-2) في ووهان، الصين في عام 2019. إنه نوع جديد من فيروس كورونا لم يتم العثور عليه لدى البشر من قبل. المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية والأوعية الدموية الدماغية (أمراض القلب التاجية والسكتة الدماغية) معرضون لخطر الإصابة بنوع حاد من COVID-19. كان الهدف من هذا العمل هو إجراء مراجعة منهجية للمقالات التي تتناول التفاعل بين العدوى الفيروسية COVID-19 وتصلب الشرايين.

تم البحث في قاعدة البيانات، PubMed، عن مقالات منشورة باللغة الإنجليزية. تتعلق الدراسات المختارة بتجارب الأوبئة والمراقبة أو المنشورة التي تثير العلاقة بين COVID-19 والمقالات التي تتناول عوامل الخطر التي تشترك في القدرة على تسريع تطور تصلب الشرايين.

تم تضمين عشر مقالات مع تحليل مستقل ومقارن للمضاعفات الصحية. لقد وجدنا أن خطر الإصابة بـ COVID-19 يرتبط بشكل خاص بعوامل الخطر لمرض الشريان التاجي أو قصور القلب أو عدم انتظام ضربات القلب (الناجم عن عدم انتظام دقات القلب أو بطء القلب) أو تصلب الشرايين. عوامل الخطر القلبية الوعائية (السمنة، السكري، ارتفاع ضغط الدم، إلخ) لا تتداخل. لكنه سيؤدي إلى تفاقم خطر الإصابة بـ SARS-CoV-2.

في الواقع، من الواضح أن خطر الوفاة مرتفع لدى مرضى COVID-19 المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية الموجودة مسبقًا. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يتسبب فيروس SARS-CoV-2 أيضًا في حدوث تلف في عضلة القلب، وعدم انتظام ضربات القلب، ومتلازمة الشريان التاجي الحادة، ونقص تروية الأطراف الحاد، واحتشاء دماغي، وفوق كل ذلك زيادة حادة في الصمات الرئوية وتجلط الأوردة العميقة بدرجة أقل. أخيرًا، أصبحت التفاعلات الدوائية المحتملة في المرضى الذين يعانون من COVID-19 وأمراض القلب والأوعية الدموية المرضية أيضًا مصدر قلق خطير. من خلال الجمع بين معرفة أفضل بالخصائص البيولوجية للفيروس والنتائج السريرية، فإنه يحسن فهمنا للآليات المحتملة الكامنة وراء COVID-19، وبالتالي يجهد الطريق لتطوير الحلول الوقائية والعلاجية من أجل تطوير حلول الوقاية والمعالجة.

**الكلمات المفتاحية:** COVID-19 أمراض القلب والأوعية الدموية، SARS-CoV-2، تصلب الشرايين، السمنة، السكري، ارتفاع ضغط الدم.

# SOMMAIRE

---

Résumé .....	I
Abstract.....	II
ملخص .....	III
Sommaire .....	IV
Liste des tableaux .....	VII
Liste des figures .....	VIII
Liste des abréviations .....	IX
Introduction générale .....	1

---

## Première partie : *Revue Bibliographique*

---

### CHAPITRE I : Les infections virales

1.1 Historique .....	2
1.2 Définition d'un virus .....	3
1.3 Structure des virus .....	4
1.3.1 Génome .....	4
1.3.2 Capside .....	4
1.3.3 Enveloppe .....	5
1.4 Classification des virus .....	6
1.5 Variation génétique .....	7
1.5.1 Mutations .....	7
1.5.2 Délétions ou insertions de quelques nucléotides .....	8
1.5.3 Recombinaison génétique.....	8
1.5.4 Conversion génique .....	9
1.5 Physiopathologie des infections virales .....	9
1.5.1 Définition de la physiopathologie des infections virales .....	9
1.5.2 Epidémiologie : circonstances de survenue de l'infection virale .....	9
1.5.3 Les étapes de la pathogénèse .....	10
1.5.4 Les différents types de transmission .....	10
1.5.5 Organes cibles et manifestations cliniques .....	11
1.5.6 Multiplication des virus dans la cellule .....	12
1.5.7 Etapes du cycle viral .....	13
1.5.8 Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule .....	15

.....

## **CHAPITRE II : Les coronavirus**

2. 1 Définition .....	17
2. 2 Manifestations cliniques des infections à coronavirus .....	18
2. 3 Cas des coronavirus « classiques » et « nouveaux » .....	18
2. 4 Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ou SRAS .....	19
2. 5 Middle East respiratory syndrome-related coronavirus MERS-CoV .....	20
2.6 La maladie à coronavirus (COVID-19) ou "SARS-CoV-2" .....	20
2.6. 1 Manifestations respiratoires .....	20
2.6. 2 Autres manifestations possibles .....	21
2.7 La détection des coronavirus. ....	23

## **CHAPITRE III : L'athérosclérose**

3. 1 Définition de l'athérosclérose .....	25
3. 2 Structure des lipoprotéines .....	25
3.3 La classification des lipoprotéines .....	26
3. 3. 1 Les HDL .....	27
3. 3. 2 Les LDL .....	27
3. 3. 3 Les IDL .....	27
3. 3. 4 Les VLDL.....	27
3. 3. 5 Les chylomicrons .....	28
3. 4 Les facteurs de risque de l'athérosclérose .....	29
3. 4. 1 Tabagisme et athérosclérose .....	29
3. 4. 2 Taux de cholestérol .....	30
3. 4. 3 Hypertension artérielle .....	31
3. 4. 4 Diabète sucré .....	31
3. 4. 5 Obésité .....	32
3. 4. 6 Inactivité physique .....	32
3. 4. 7 Régime alimentaire .....	32
3. 4. 8 Consommation d'alcool .....	32
3. 4. 9 Taux élevé d'homocystéine dans le sang (hyperhomocystéinémie) .....	33
3.5 Physiopathologie de l'athérosclérose .....	33
3.5.1 Structure et fonctions de la paroi d'une artère saine .....	33
3.5.2 Pathogenèse de l'athérosclérose .....	35
3.6 Athérosclérose et immunité .....	38
3.6.1 Immuno-inflammation dans l'athérosclérose .....	38
3.6.2 Rôle des différents composants de la réponse immuno-inflammatoire ...	38
3.7 Les pathologies associées à l'athérosclérose .....	40
3.7.1 Des syndromes coronaires aigus (SCA) .....	40
3.7.2 L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) .....	41
3.7.3 L'infarctus cérébral .....	41
3.8 Diagnostic et le traitement de l'athérosclérose .....	43
3.8.1 Diagnostic de l'athérosclérose .....	43
3.8.2 Traitement de l'athérosclérose .....	43

---

## **Deuxième partie : *Partie expérimentale***

---

### ***CHAPITRE IV : MATERIEL ET MÉTHODES***

4.1 Objectif .....	46
4.2 Méthodologie de recherche .....	46
4.3 Sélection des études.....	46
4.4 Extraction de données .....	47

### ***CHAPITRE V : RÉSULTATS***

Résultats .....	49
Discussion .....	54

<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	56
--------------------------------	----

## Liste des figures

**Figure 1.1 :** Différentes structures des génomes viraux

**Figure 1.2 :** Les formes de capsides

**Figure 1.3 :** Les différentes étapes du cycle de réplication virale au cours d'une infection

**Figure 2.1 :** Représentation schématique d'un coronavirus

**Figure 3.1 :** Schéma d'une lipoprotéine

**Figure 3.2 :** Les différentes lipoprotéines

**Figure 3.3 :** Système cardiovasculaire

**Figure 3.4 :** Structure d'une paroi artérielle saine

**Figure 3.5 :** Initiation de la formation des plaques d'athérome

**Figure 3.6 :** Formation de la chape fibreuse et du noyau lipidique

**Figure 3.7 :** La vascularisation cérébrale

## **Liste des tableaux**

**Tableau 1.1** : comportement des virus enveloppés et nus dans différentes conditions

**Tableau 3.1** : Les caractéristiques des lipoprotéines

**Tableau 3.2** : Différents facteurs de risque d'athérosclérose

**Tableau 5.1** : Résultats

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AIT</b>	Accidents ischémiques transitoires.
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral.
<b>BK</b>	Polyomavirus
<b>CD4</b>	Cluster de différenciation 4
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CT</b>	Circonférence thoracique
<b>EBV</b>	Virus d'Epstein-Barr
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>ECP</b>	Effet cytopathique ou cytopathogène
<b>HAV</b>	Virus de l'hépatite A
<b>HBV</b>	Virus de l'hépatite B
<b>HCoV</b>	Human Coronavirus
<b>HCV</b>	Virus de l'hépatite C
<b>HDL</b>	Lipoprotéine de haute densité (High DensityLipoprotein)
<b>HDV</b>	Virus de l'hépatite D (Delta)
<b>HGMD</b>	Human Gene Mutation Database
<b>Hsv</b>	Virus de l'herpès simplex
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle (high blood pressure).
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>HTLV</b>	Virus du lymphome humain à cellules T

<b>IDL</b>	Lipoprotéine de densité intermédiaire (IntermedietyDensity Lipoprotéine).
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde.
<b>IL</b>	Interleukine.
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique.
<b>LCAT</b>	Lécithine cholestérol acyl transférase (Lécithine-cholestérol acyltransférase).
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>LDL</b>	Lipoprotéines de basse densité (pour lowdensitylipoprotein).
<b>Lemp</b>	Leuco encéphalopathie multifocale progressive
<b>LPL</b>	Lipoprotéines à faible densité ( lowdensitylipoproteins).
<b>MAP</b>	Maladie Artérielle Périphérique.
<b>MERS-CoV</b>	Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PCR</b>	Réaction en chaîne par polymérase
<b>PIV</b>	Virus de la grippe parasitaire
<b>RSV</b>	Virus respiratoire syncytial
<b>SARS</b>	Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
<b>SCA</b>	Syndrome coronarien aigu .
<b>SDRA</b>	Syndrome détresse respiratoire aigu
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>TAPSE</b>	Tricuspid annular plane systolic excursion
<b>TH1- TH2</b>	Lymphocytes T helper
<b>TMV</b>	Virus de la mosaïque du tabac
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

---

## *Introduction*

---

## Introduction

En décembre 2019, une nouvelle épidémie de pneumonie infectée par un coronavirus s'est produite dans la ville de Wuhan (Chine), dans la province du Hubei, et elle s'est propagée rapidement dans tout le pays, et le risque de pandémie s'est poursuivi. Après l'identification et l'isolement du virus, l'agent pathogène de cette pneumonie s'appelait à l'origine Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) 2, nommé par la suite Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (**Zheng *et al.*, 2020**).

Il existe quatre groupes de coronavirus : alpha, bêta, gamma et delta. Jusqu'à présent, six types, appartenant à tous les groupes alpha ou bêta, étaient connus. SARS-CoV-2, comme SARS-CoV et MERS-CoV, appartient aux bêta-coronavirus et provoque une pneumonie sévère chez l'homme (**Huang *et al.*, 2020**).

Le n-CoV2 est transmis par des gouttelettes, et le nouveau coronavirus détecté peut provenir de chauves-souris et peut être transmis à l'homme par des hôtes intermédiaires (tels que les pangolins, les tortues et les serpents) (**Zhou *et al.*, 2020 ; Yang *et al.* 2020**). Sur la base d'une étude de 7 articles par 1576 participants chinois (**Yang *et al.*, 2020**), les symptômes principaux et les plus courants de l'infection sont la fièvre (91,3 % des patients), la toux (67,7 %), la fatigue (51 %) et la dyspnée (30,4 %). D'autres symptômes, tels que des maux de tête, des étourdissements, des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées, des vomissements, une dysgénésie et des lésions de la muqueuse buccale ont également été rapportés, mais ils sont rares. Ces résultats ont été confirmés par différents chercheurs (**Huang *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2020 ; Amorim *et al.*, 2020**). Les comorbidités les plus courantes sont l'hypertension (21,1 %), le diabète (9,7 %), les maladies cardiovasculaires (8,4 %) et les maladies respiratoires (1,5 %). Certains patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (MCV) sous-jacente peuvent présenter un risque cumulatif de décès. Par conséquent, il est important de comprendre les dommages du SRAS-CoV-2 sur le système cardiovasculaire et ses mécanismes sous-jacents afin de traiter ces patients à temps et de réduire la mortalité (**Zheng *et al.*, 2020**).

Notre objectif est de décrire la corrélation possible entre l'infection par le SRAS-CoV-2, l'athérosclérose et le risque du syndrome coronarien aigu.

---

## *Chapitre 1. Les infections virales*

---

---

## *Chapitre 1. Les infections virales*

---

### 1.1 Historique

Les maladies virales ont une histoire de plusieurs milliers d'années. Sous le règne des Babyloniens, la rage était transmise par les morsures de rage. La variole est une maladie à forte mortalité, qui sévit depuis longtemps chez les humains et qui est endémique en Inde et en Chine. L'inoculation de substances provenant des pustules de patients atteints de variole à des personnes en bonne santé peut réduire la maladie et fournir une protection en cas d'exposition future. Le taux de mortalité causé par cette pratique est de 1 à 2% et la variole est tuée dans un quart des cas. Cette pratique a été introduite en Angleterre vers 1720 par Mary Wortley Montague (**Fenner *et al.* 1988**).

L'an 1884 a représenté la première étape de la découverte du virus. Adolf Mayer (1843-1942) a décrit en détail une maladie du tabac, qu'il a appelée maladie de la mosaïque du tabac. Il s'est rendu compte que cette maladie était contagieuse car elle pouvait se propager par ce qu'il croyait être des bactéries. La première expérience qui a montré la participation d'agents d'ultrafiltration plus fins que les bactéries a été la méthode de Dimitri Ivanovski (1864-1920) d'étalement de mosaïques de tabac à partir de filtrat végétal. Cependant, Ivanovsky traite toujours des bactéries, des spores ou des toxines sans expliquer correctement son expérience. Ce n'est que 6 ans plus tard que Martinus Beijerinck (1851-1931) a compris cette observation à travers des observations répétées. Il parlera des « organismes vivants infectieux » (**Pasteur *et al.* 1884**).

Dans toutes les recherches fondamentales sur les virus, le virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT) restera un modèle important. En 1935, Wendell Stanley (Wendell Stanley) réussira à cristalliser le virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT), qui sera analysé chimiquement, et l'année suivante, Bawden et Pirie décriront une structure combinant protéine et acide ribonucléique. La même année que l'expérience de M. Beijerinck (1898), Friedrich Loeffler et Paul Frosch ont découvert que le pathogène de la fièvre aphteuse du bétail était soumis à une ultrafiltration. Walter Reed, James Carroll et Jesse Lazear ont découvert le premier virus humain, le virus de la fièvre jaune, en 1901. Il mourra en contractant le même virus. En 1908, Wilhelm Ellerman et Olaf Bang ont décrit la leucémie « maladie eucaryote d'automne » chez la volaille qui peut être transmise par ultrafiltration. En 1911, le virus du sarcome de Peyton Ruth Routh a décrit la première tumeur solide (**Rous, 1911**).

En 1915, Frederick Twort découvre le virus qui infecte la bactérie. En 1921, Félix d'Hérelle, qui étudie la dysenterie à *Shigella*, le nomme "Bacteriophage". La première découverte importante a été celle de Max Schlesinger, qui a décrit en 1934 que les bactériophages font partie de l'égalité. Protéine et acide désoxyribonucléique

On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en 1939 il s'agira à nouveau du virus de la mosaïque du tabac (**Kausche *et al.* 1939**).

Après 1948, la technologie de la culture cellulaire sera en mesure d'isoler et d'identifier de nouveaux virus. Ce sera Le travail de divers groupes (J. Enders.) De recherche et l'a appliqué au virus de la polio.

James Watson et Francis Crick seront décrits en 1953 sur la base des travaux de Maurice Wilkins, en particulier de Rosalind Franklin La structure hélicoïdale de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Franklin (R. Franklin) élucidera également la structure hélicoïdale et la liaison du corps capsulaire du virus de la mosaïque du tabac à l'ARN en 1955, et dans la deuxième année, Gierer et Schramm prouveront l'infectivité de l'ARN par le virus de la mosaïque du tabac. (**Watson, 1968**).

Howard Temin et David Baltimore décriront indépendamment l'existence de la transcriptase inverse, qui a transcrit l'acide ribonucléique (ARN) en l'acide désoxyribonucléique (ADN) en 1970 et a remporté le prix Nobel 1975 pour cette découverte. (**Temin & Mizutani ,1970**).

En 1979, l'Organisation mondiale de la santé a approuvé le certificat d'éradication de la variole. C'est la première grande victoire de la médecine, en particulier de la vaccination. (**Fenner *et al.* 1988**).

## 1.2 Définition d'un virus

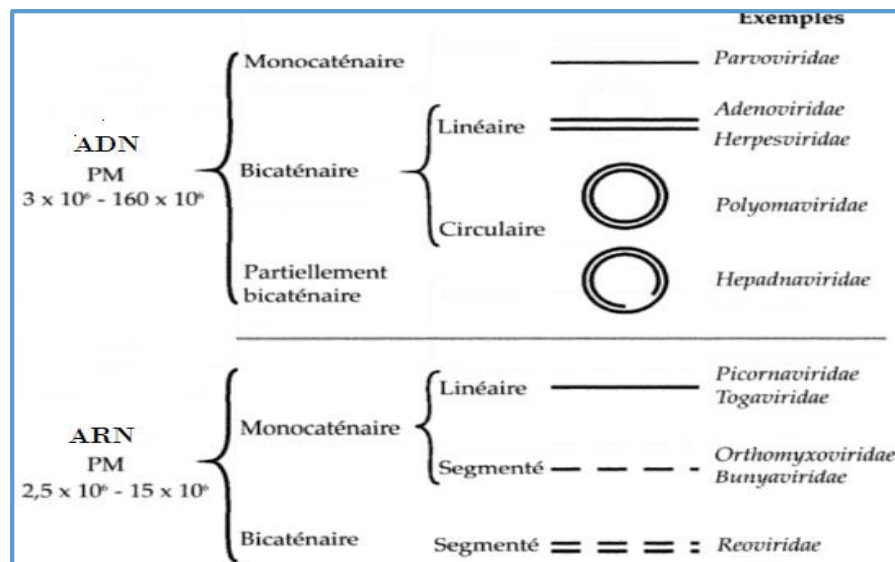
Les virus sont de petits parasites intracellulaires, par définition, contiennent soit un ARN, soit un génome d'ADN entouré d'une couche de protéines protectrice codée par le virus. Les virus peuvent être considérés comme des éléments génétiques mobiles, très probablement d'origine cellulaire et caractérisés par une longue coévolution du virus et de l'hôte. Pour les virus de propagation dépendent de cellules hôtes spécialisées fournissant les machines métaboliques et biosynthétiques complexes des cellules eucaryotes ou procaryotes. Une particule virale complète est appelée virion (**Gelderblom & Baron, 1996**).

### 1.3 Structure des virus

#### 1.3.1 Génome

Les génomes viraux présentent une grande diversité de nature et de structure. En effet, le génome du virus a toujours été plusieurs variantes de déclin d'ADN ou d'ARN : ARN simple brin positif, ARN simple brin négatif, ARN double brin, ADN simple brin, ADN double brin stéroïde et les non-stéroïdes. Le génome est le premier élément de la classification des virus. Comprendre la nature du génome, de l'ADN ou de l'ARN implique également de comprendre le mécanisme de la variation génétique et le mode d'action de la chimiothérapie antivirale. Par conséquent, dans la classification des virus, nous devons d'abord faire la distinction entre les virus à ADN et les virus à ARN (**Chelli, 2013**).

La taille du génome diffère considérablement pour les virus à ADN (de 3 à 300 kpb), alors qu'elle est plus restreinte (de 7 à 30 kb) pour les virus à ARN. La majorité des virus à ADN sont à double brin. Dans ce cas le génome se présente sous la forme d'un filament linéaire avec des extrémités définies, ou sous forme d'anneau (**figure 1.1**).



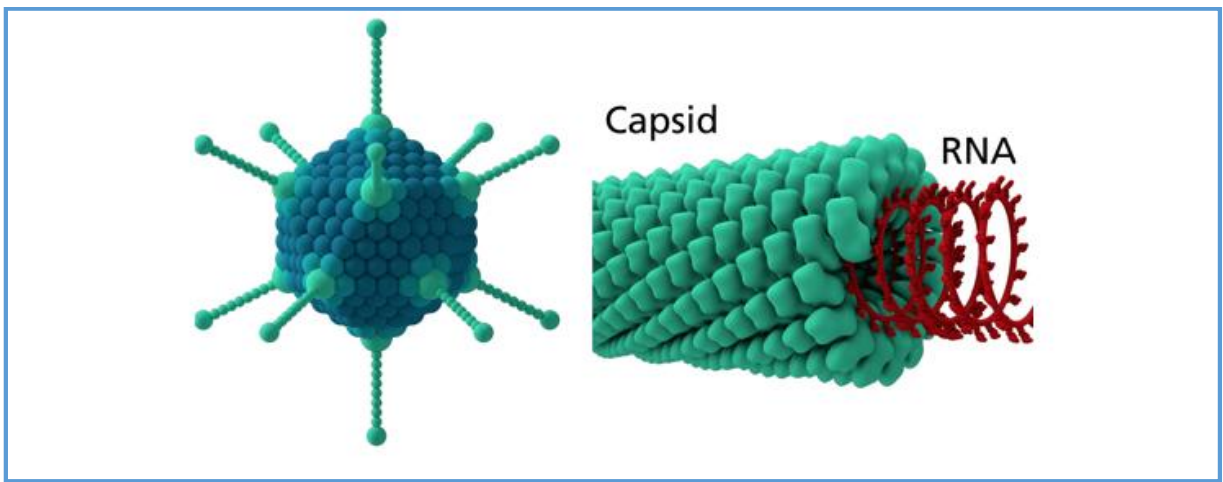
**Figure 1.1** Différentes structures des génomes viraux (**Mamette, 2002**).

#### 1.3.2 Capside

La capside est une coquille qui entoure et protège l'acide nucléique viral de diverses attaques de l'environnement externe ou de l'environnement cytoplasmique de la cellule hôte. Il représente la majeure partie du virus et montre son aspect cristallin au microscope électronique, il est très stable et consiste en un assemblage de structures protéiques. La combinaison de capside et d'acide nucléique s'appelle : nucléocapside. La structure de la

capside forme la forme du virus, de sorte que deux principaux types de virus peuvent être distingués :

- Un virus à symétrie cubique ou icosaédrique.
- Un virus à symétrie hélicoïdale.
  - a. Virus de la symétrie cubique : Ce sont des icosaèdres, des polyèdres réguliers composés de 12 sommets et 20 faces triangulaires équilatérales (figure 1.2).
  - b. Virus à symétrie hélicoïdale : Ce sont des cylindres longs et creux (200-300 nm) assemblés à partir de 200 sortes de la même protéine. Le matériel génétique est déposé dans le tube à essai (**Figure02**) (**Belarbi ,2019**).



**Figure 1.2** Les formes de capsides (**Splettstoesser**)

### *1.3. 3 Enveloppe*

C'est l'élément le plus extérieur des virus enveloppés. Il a une structure de glucido-lipido-protidique dérivée de la membrane cellulaire et contient une protéine d'information virale. La teneur en lipides de l'enveloppe rend les particules virales sensibles au séchage et aux solvants. La présence (virus enveloppé) ou l'absence (virus nu) de l'enveloppe joue un rôle important dans la transmission des maladies virales (**Herve & Fleury, 2009**).

**Tableau 1.1** comportement des virus enveloppés et nus dans différentes conditions  
(ANONYME, 2017)

	Virus grippe (enveloppé)	Poliovirus (nu)
Stabilité dans l'environnement	Non	Oui
Elimination dans les selles	Non	Oui
Elimination dans la gorge	Oui	Oui
Contamination interhumaine directe, respiratoire ou salivaire	Oui	Oui
Contamination interhumaine indirecte, fécale-orale	Non	Oui
Température minimale de stockage des prélèvements pour isolement viral	- 80°C	- 20°C
Inactivation par l'éther (ou un autre solvant des lipides)	Oui	Non

#### 1. 4 Classification des virus

Elle repose désormais sur la structure des virus et non plus sur leur pouvoir pathogène ou leur taille. Les trois premiers critères de la classification sont, dans l'ordre ; la nature de l'acide nucléique du génome (ADN ou ARN), la conformation de la capsid (tubulaire ou icosaédrique), et enfin la présence ou l'absence d'enveloppe.

On propose ci-après une classification très simplifiée des principaux virus prenant seulement en compte la nature du génome et la présence de l'enveloppe.

1. 4. 1 Classification simplifiée des virus

a. Virus à ADN

Virus à péplos	Virus sans péplos
= Virus herpétiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herpès simplex virus 1 &amp; 2 (HSV 1 &amp; 2)</li> <li>• Virus de la varicelle et du zona (VZV)</li> <li>• Cytomégalovirus (CMV)</li> <li>• v. Epstein-Barr (virus EB)</li> <li>• 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> herpesvirus humains Herpesvirussimiae (virus B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénovirus</li> <li>• Poxvirus</li> <li>• Papillomavirus</li> <li>• Polyomavirus</li> <li>• Parvovirus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus de l'hépatite B (HBV) : enveloppe non acquise par bourgeonnement</li> <li>• Poxvirus : virus à enveloppe complexe, non acquise par bourgeonnement, et très résistants.</li> </ul>	

b. Virus à ARN

Virus à enveloppe	Virus sans enveloppe
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Myxoviridae</i> = virus influenza A, B, C</li> <li>2. <i>Paramyxoviridae</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Virus parainfluenza 1 à 4</li> <li>2.2. Virus des oreillons</li> <li>2.3. Virus de la rougeole</li> <li>2.4. Virus respiratoire syncytial (RS)</li> </ol> </li> <li>3. Coronavirus</li> <li>4. Virus de la rage*</li> <li>5. Togavirus et Flavivirus (anciens arbovirus)</li> <li>6. Virus de l'hépatite C (HCV)</li> <li>7. <i>Arenaviridae</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>7.1. Virus de la chorioméningite</li> <li>7.2. Virus de la fièvre de Lassa*</li> </ol> </li> <li>8. <i>Filoviridae</i> :                     <ol style="list-style-type: none"> <li>8.1. Virus Marburg*</li> <li>8.2. Virus EBOLA*</li> </ol> </li> <li>9. Hantavirus</li> <li>10. Virus de la rubéole (c'est un <i>Togaviridae</i>)</li> <li>11. <i>Retroviridae</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>11.1. HTLV-1 et 2</li> <li>11.2. HIV-1 et 2*</li> </ol> </li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Picornavirus                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entérovirus                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Poliovirus 1 à 3</li> <li>⇒ Cocksackievirus (~ 30)</li> <li>⇒ Échovirus (~ 30)</li> </ul> </li> <li>○ Virus de l'hépatite A (HAV)</li> <li>○ Rhinovirus</li> </ul> </li> <li>• Virus de l'hépatite E</li> <li>• Rotavirus</li> <li>• Calicivirus</li> </ul>
Virus de l'hépatite D (Delta) ou HDV : génome et core de l'HDV sous enveloppe de l' HBV (Ag HBs).	

1. 5. Variation génétique

1. 5. 1 Mutations

Une mutation est une modification (changement permanent) héréditaire dans la séquence nucléotidique du matériel génétique (dans le génome d'une cellule eucaryote ou

procaryote ou d'un virus), qui peut engendrer des modifications phénotypiques. C'est donc une modification de la séquence de l'ADN, ou bien dans l'ARN pour un virus à ARN. C'est l'une des causes principales de l'évolution des espèces.

Elle est consécutive à une erreur survenue dans la reproduction conforme au cours de la réplication de l'ADN ; Ou bien une instabilité des bases nucléiques (tautomères) ou des liaisons N-glycosidiques ; Ou encore des lésions diverses provoquées par des agents chimiques ou physiques (**Aichour, 2016**).

### *1. 5. 2 Délétions ou insertions de quelques nucléotides*

Les délétions ou insertions d'un ou plusieurs nucléotides (moins de 20) sont, après les substitutions nucléotidiques, les anomalies de séquences nucléotidiques les plus fréquentes, représentant près de 25 % des anomalies répertoriées dans la base de données Human Gene Mutation Database (HGMD). Des délétions ou insertions non multiples de trois bases entraînent au niveau des séquences codantes un décalage du cadre de lecture (frame shift) qui aboutit à l'apparition d'un codon Stop prématuré et à l'éventuelle présence d'une protéine incomplète, la plupart du temps non fonctionnelle. Dans les cas de délétions ou insertions de trois bases ou d'un multiple de trois bases, la protéine codée présentera une délétion ou une insertion d'un ou plusieurs acides aminés, avec des conséquences fonctionnelles variables.

Ces anomalies moléculaires surviennent souvent au niveau de courtes répétitions en tandem, très probablement par un mécanisme de glissement (slippage) de l'ADN polymérase en raison de l'appariement décalé de séquences répétées lors de la réplication de l'ADN. Selon la façon dont le mésappariement est résolu, ce dérapage peut être à l'origine d'insertions ou de délétions d'un ou plusieurs motifs répétés (**Hanna et al. 2005**).

### *1. 5. 3 Recombinaison génétique*

La recombinaison génétique est une propriété fondamentale pour l'évolution. Elle est définie comme un processus au cours duquel du matériel génétique est échangé entre deux virus, donnant naissance à un descendant qui possède un acide nucléique provenant des deux parents. Au niveau moléculaire, la recombinaison s'effectue lors de la réplication d'un virus, la réplicase peut copier des fragments d'ARN des deux virus. Ce processus génétique peut se réaliser entre des virus de même espèce (recombinaison homologue), ou d'espèces différentes (recombinaison hétérologue). Cette opération nécessite une infection double d'un

même substrat cellulaire. Ce processus est bien connu pour les virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) : l'infection répétée d'un sujet infecté aboutit à l'obtention de virus recombinants. Ce processus joue un rôle important dans l'évolution des rétrovirus (**Coffin, 1992**).

La recombinaison homologue est également bien connue pour les ribovirus, et en particulier pour les virus de la poliomyélite. La co-infection induite lors de la vaccination avec le vaccin polio oral peut aboutir, avec une fréquence élevée, à la génération de virus recombinants lors de leur réplication dans le tractus digestif (**Kew et al. 1981 ; Minor et al. 1986**).

Des variantes issues du processus de recombinaison sont fréquemment isolées dans le cas des Coronavirus (**Jia et al, 1995**).

#### *1. 5. 4 Conversion génique*

La conversion génique est un mécanisme de recombinaison qui, contrairement au crossing-over, correspond à un transfert unidirectionnel d'information génétique. Elle conduit au remplacement d'une séquence d'ADN par une autre, apparentée non allélique (conversion interlocus) ou allélique (conversion interallélique). Ce remplacement peut entraîner dans le gène receveur une série de changements nucléotidiques répartis sur une région assez courte. Dans certains cas, la séquence donneuse est un pseudogène, inactivé par l'accumulation de mutations, et le transfert d'une de ces mutations inactive le gène receveur (**Jeffreys et al. 1999**).

### *1. 6 Physiopathologie des infections virales*

#### *1. 6. 1 Définition de la physiopathologie des infections virales*

Le virus est un parasite. C'est un parasitisme intracellulaire obligatoire. Il ne peut rien faire sans la machinerie cellulaire. Le virus, c'est du génome et des protéines donc rien à voir avec une bactérie ou un parasite.

L'initiation de l'infection nécessite l'entrée du virus chez un hôte sensible. Ceci entraîne des lésions et des dysfonctionnements cellulaires responsables de la maladie.

#### *1. 6. 2 Épidémiologie : circonstances de survenue de l'infection virale*

- a. L'homme est l'hôte principal (et il est un réservoir aussi) : majorité des cas.

- b. L'homme est un hôte intermédiaire : c'est un accident (fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise), c'est le moustique (arthropode) qui transmettra par hasard le virus lors d'un repas sanguin mais on ne transmet pas ensuite le virus d'humain à humain. On est l'hôte intermédiaire dans un cycle.
- c. L'homme peut aussi être un hôte accidentel : le réservoir est animal et l'homme peut être contaminé par :
  - Morsure (rage, Ebola)
  - Aérosol (hanta virus, arénavirus) (**Delaugerre, 2018**).

### *1. 6. 3 Les étapes de la pathogénèse*

Les 3 étapes de la pathogénèse sont :

- a. **La transmission** : on parle de porte d'entrée :
  - o Peau (assez rare)
  - o Muqueuses : respiratoires, digestives, urogénitales, oculaires
- b. **La diffusion de l'infection** :
  - o Locale, proche de la porte d'entrée : l'incubation (période entre le moment où le virus rentre dans l'organisme et le moment où les syndromes apparaissent) sera alors courte
  - o Systémique : l'incubation sera alors longue car le virus doit passer par le sang avant d'atteindre l'organe cible.
- c. **Le tropisme : variable.**
  - o Le tropisme donne une symptomatologie variable en fonction des cellules atteintes.

### *1. 6. 4 Les différents types de transmission*

- a. *La transmission par voie aérienne* : les particules virales sont présentes dans les gouttelettes émises lors de l'éternuement, la toux et l'inhalation se fait par aérosols. La transmission peut être directe par la salive.

- b. *La transmission par voie digestive* : se fait par l'élimination du virus dans les selles, ceci concerne les virus nus qui sont non seulement résistants dans le milieu extérieur mais également au pH acide et à l'action des sels biliaires. Peuvent contaminer l'eau et les aliments. la transmission est dans ce cas féco-orale.
- c. *Transmission par voie sexuelle* : par excrétion des virus dans le tractus uro-génitale.
- d. *Transmission mère-enfant* : peut avoir lieu soit :
  - En période prénatale (transplacentaire)
  - En période péri natale (durant le travail ou l'accouchement)
  - En post natale par l'allaitement.
- e. *La transmission iatrogène* : liée aux actes de transfusion sanguine, aux greffes d'organes et de tissus, et aux actes de soins ou explorations invasives (chirurgie, endoscopie)
- f. *Autres modes de transmission* : certaines pratiques ou comportements associés à des actes traumatiques interviennent dans la transmission des virus véhiculés par le sang : toxicomanie par voie IV (partage de seringues) et à un degré moindre les scarifications, tatouages, percing (mais difficilement quantifiables).
- g. *Virus transmis par les animaux* : se fait de 2 manières
  - Direct : morsure, excoriation, piqûres d'arthropodes.
  - Indirect : par aérosol (cas des hanta virus) (**Huraux et al, 2003**).

#### *1. 6. 5 Organes cibles et manifestations cliniques*

##### *a. Manifestations cutanées :*

- Effet direct du virus avec lésions (varicelle)
- Réactions immun pathologiques (rougeole, rubéole). Ce n'est pas le virus qui détruit, c'est le système immunitaire de l'hôte qui fait la rougeur, la fièvre. Donc on ne va pas chercher le virus dans la peau (alors que pour la varicelle, il suffit de gratter une lésion pour trouver du virus).

##### *b. Atteintes du SNC :*

- Méningites (entérovirus). On peut trouver le virus dans le LCR ou dans les selles (une méningite virale, ce n'est pas grave du tout, alors qu'une méningite bactérienne c'est dramatique)
  - Méningo-encéphalites Virus de l'herpès simplex (HSV), leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). On les cherche surtout dans le LCR.

*c. Cellules sanguines :*

- Cibles pour HIV (lymphopénie). Les lymphocytes cluster de différenciation 4 (CD4) ne sont pas que circulants, ils se trouvent dans plein de parties du corps, le thymus, les ganglions, certains organes etc... donc ce virus a des réservoirs partout dans le corps, mais la cellule qui le produit, c'est le lymphocyte CD4 circulant activé.
- Virus du lymphome humain à cellules T (HTLV) et Virus d'Epstein-Barr (EBV) (lymphomes)

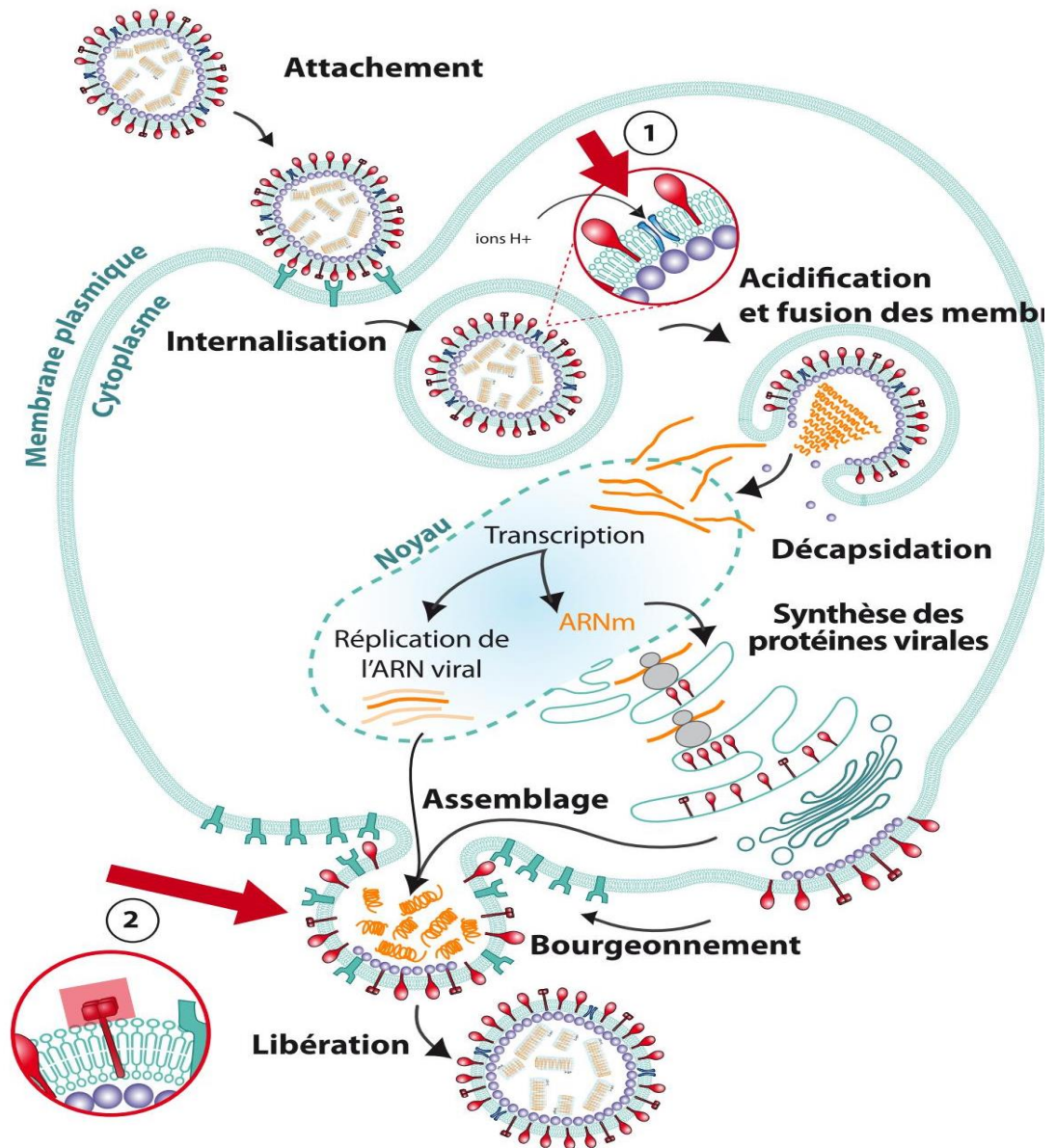
*d. Autres organes*


- Cœur (coxsackie), foie (Virus de l'hépatite A , B et C (HAV, HBV, HCV)), poumons (cytomégalovirus (CMV), rougeole), rein (Cytomegalovirus (CMV), Polyomavirus (BK)), glande salivaire (oreillons) (**Delaugerre, 2004**).

*1. 6. 6 Multiplication des virus dans la cellule*

Le cycle de multiplication se déroule totalement dans le cytoplasme. La durée de ce cycle varie entre 5 et 10 heures. Elle dépend de plusieurs paramètres comme la température, le pH, les cellules hôtes et la multiplicité d'infection (**Racaniello & Howley, 2007**).

Les virus se fixent sur des récepteurs cellulaires puis sont adsorbés à l'intérieur de la cellule et décapsidés



**Figure 1.3** Les différentes étapes du cycle de réplication virale au cours d'une infection 

### 1. 6. 7 Etapes du cycle viral

Le cycle complet de multiplication d'un virus se déroule exclusivement dans le cytoplasme des cellules infectées. C'est l'un des cycles les plus courts : il dure environ 8 heures à 37 °C (Racaniello & Howley, 2007).

#### a. Attachement ou adsorption du virus

Le virus porte des structures qui reconnaissent des sites récepteurs à la surface de la cellule cible. Cette reconnaissance est responsable d'une spécificité d'espèces hôte ou de tissus. Le récepteur des virus enveloppés est indispensable à l'attachement de ce dernier, mais

cette liaison n'est pas toujours suffisante pour assurer l'infection de la cellule. La pénétration de la nucléocapside dans le cytoplasme peut être sous la dépendance d'un récepteur « accessoire » dont le rôle est de permettre le rapprochement de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire. La fusion entre ces deux structures membranaires est sous la dépendance d'une protéine virale fusogène qui peut être différente de la cellule qui a permis l'attachement. **(Delamare et al. 2012).**

#### **b. Pénétration**

Suite à l'interaction avec son récepteur, le virus doit pénétrer à l'intérieur de la cellule. Contrairement à l'attachement, la pénétration est généralement un processus énergie-dépendant ; c'est pourquoi, la cellule doit être métaboliquement active pour que le phénomène ait lieu

#### **c. La décapsidation**

C'est un terme général qui englobe les événements qui suivent la pénétration. Ils permettent l'expression des gènes viraux. Les mécanismes mis en jeu sont très différents d'un virus à l'autre.

Après fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe, la nucléocapside des Herpes virus migre vers un pore nucléaire où l'ADN viral est libéré dans le noyau.

Après pénétration, les Reovirus perdent seulement une partie de leur capsid, et les fonctions du génome s'expriment, bien que l'ARN ne soit pas libéré dans le cytoplasme.

Après endocytose de l'Influenza virus, le contenu de l'endosome s'acidifie (PH 5), la protéine M2, qui est un canal à protons, permet leur pénétration à l'intérieur de la particule virale. Cette acidification est indispensable pour la séparation des constituants et après la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome, les nucléocapsides sont libérées dans le cytoplasme et migrent ensuite vers le noyau **(Delamare et al. 2012).**

Dans la majorité des cas la décapsidation a lieu dans le cytoplasme même pour les virus qui se répliquent dans le noyau.

#### **Libération :**

Les virions néoformés quittent la cellule par bourgeonnement pour les virus enveloppés ou par lyse cellulaire pour les virus nus. C'est lors du bourgeonnement que les

virus constituent leurs enveloppes, celui-ci s'effectue soit directement au niveau de la membrane plasmique (virus grippal, HIV...), soit au niveau de la membrane interne du noyau (herpes virus...) ou au niveau de la membrane de l'appareil de Golgi (Coronaviridae...). Les conséquences pour la cellule sont variables, certains virus enveloppés sont très cytolitiques alors que d'autres le sont peu ou pas. La libération des virus non enveloppés, au contraire, implique la lyse de la cellule.

Les inhibiteurs de la neuraminidase du virus grippal (oseltamivir et zanamivir) empêchent la libération des virions néoformés (**Mamette. 2002**).

### *1. 6. 8 Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule infectée*

#### *a. Mort de la cellule*

La cellule meurt car les synthèses cellulaires ont été gravement perturbées par le virus. C'est l'infection lytique. C'est ce que provoquent la plupart des virus humains dans des cellules permissives. C'est *in vivo* l'équivalent de l'effet cytopathique ou cytopathogène (ECP), altération morphologique de la cellule infectée, visible en microscope optique et observé *in vitro* en culture de cellules. Lors de l'infection lytique, l'accumulation dans la cellule infectée de matériel viral désorganise les structures et les fonctions cellulaires. La cellule infectée meurt, soit par nécrose, soit par apoptose. Tout le problème est de savoir si ces cellules peuvent être remplacées par d'autres cellules au sein de l'organisme. Ainsi, au cours des infections à poliovirus, la destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière donne des paralysies définitives, car un neurone détruit n'est pas remplacé. En revanche, si ce sont seulement les cellules gliales qui sont détruites, certaines paralysies finiront par régresser (**ANONYME, 2017**).

#### *b. Tolérance de l'infection*

La cellule tolère l'infection. Le génome viral et le génome cellulaire se partagent le potentiel de synthèse de la cellule et les deux métabolismes, cellulaire et viral, coexistent, selon un "compromis" acceptable. L'infection latente induite par certains virus (notamment ceux de la famille des herpèsvirus) est un bon exemple de ce *modus vivendi* (**ANONYME, 2017**).

#### *c. Transformation cellulaire maligne*

La cellule infectée se multiplie de façon anarchique : c'est la transformation cellulaire maligne. D'une façon générale, les cellules transformées s'obtiennent à partir de tissus

cancéreux ou à partir de cellules normales transformées *in vitro*, soit spontanément au cours de la culture, soit par l'action de cancérogènes chimiques, de radiations ionisantes ou de virus cancérigènes

Le premier virus cancérigène connu, découvert au début du siècle par Rous, est responsable de sarcomes à développement rapide chez le poulet. C'est un rétrovirus dont le génome comporte, en plus des gènes codant pour les protéines constituant le virus (gènes gag pour antigène de groupe, pol pour polymérase [transcriptase inverse] et env pour enveloppe), un oncogène v-sarc responsable du pouvoir sarcomatogène du virus. D'autres rétrovirus oncogènes existent chez l'animal, et notamment chez le félin (ANONYME, 2017).

---

## *Chapitre 2. Les coronavirus*

---

## Chapitre 2. Les coronavirus

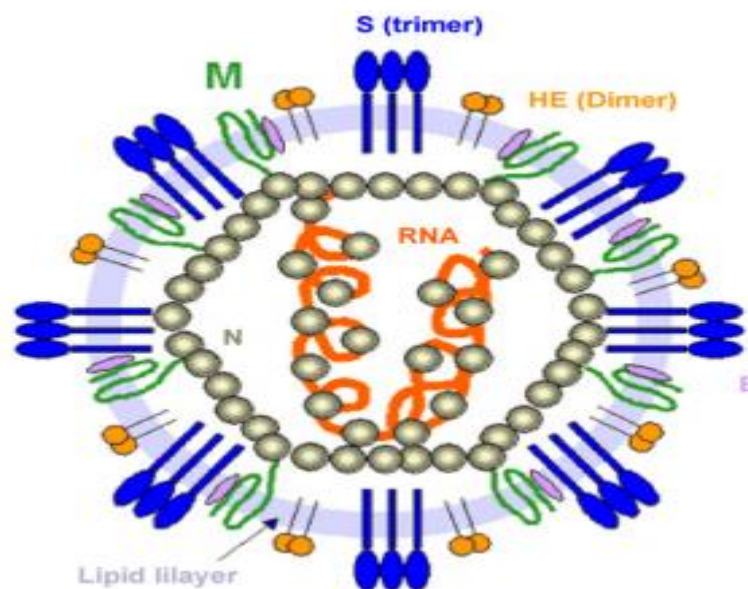
### 2. 1 Définition

Les coronavirus sont des virus de taille modérée (100-150 nm), de forme arrondie contenant un ARN monocaténaire ; la présence de projections membranaires à la surface du virus en forme de couronne est à l'origine de sa dénomination. Il existe deux stéréotypes connus de coronavirus humain ; 229-E et OC 43.

Ce groupe de pathogène est responsable chez l'homme de pathologies respiratoires habituellement bénignes comme le rhume, Ce virus est relativement résistant au milieu extérieur pouvant survivre 6 jours en suspension et près de 3 heures sur des surfaces sèches inertes suggérant une fois encore un autre mode potentiel de décontamination .

Les données obtenues chez l'animal permettent de compléter le spectre clinique potentiel des coronavirus.

- Le coronavirus bovin est associé à une symptomatologie digestive majeure à type de diarrhée.
- Le coronavirus félin est associé à une forme parfois fatale de péritonite du chat.
- Le virus de l'hépatite de la souris induit des formes d'hépatites fulminantes associées à des atteintes du système nerveux central.
- Le coronavirus associé au Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) donne, pour l'instant, une symptomatologie essentiellement respiratoire (Guery *et al.* 2003).



**Figure 2.1** Représentation schématique d'un coronavirus (Vabret *et al.* 2009).

## 2. 2 Manifestations cliniques des infections à coronavirus

De nombreux coronavirus, découverts pour la première fois dans les volailles domestiques dans les années 30, provoquent des maladies respiratoires, gastro-intestinales, hépatiques et neurologiques chez les animaux. Seuls 7 coronavirus sont connus pour provoquer des maladies chez l'homme. Quatre des 7 coronavirus provoquent le plus souvent des symptômes de rhume.

Les coronavirus 229E, OC43, NL63 et HKU1 sont responsables d'environ 15 à 30% des cas de rhume banal. Rarement, des infections graves des voies respiratoires inférieures.

Trois des 7 coronavirus ; Le SARS-CoV-2, Le Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et Le SRAS-CoV causent des infections respiratoires beaucoup plus graves et parfois mortelles chez l'homme que d'autres coronavirus et ont provoqué des épidémies majeures de pneumonie mortelle au 21<sup>e</sup> siècle.

## 2. 3 Cas des coronavirus « classiques » et « nouveaux »

Les coronavirus « classiques » (HCoV-OC43 et HCoV-229E) et « nouveaux » (HCoV-HKU1 et HCoV-NL63) sont généralement associés à des infections légères des voies respiratoires supérieures. L'infection à coronavirus est caractérisée par des symptômes non spécifiques qui varient d'un patient à l'autre. Dans la population générale, l'infection par le VHC est généralement associée à une rhinite ou une rhinopharyngite plus ou moins symptomatique. Lorsque l'infection est symptomatique, les symptômes cliniques les plus fréquemment décrits sont la fièvre, la toux, la myalgie et la congestion nasale. Les pathologies causées par différents HCoV sont similaires et ne peuvent être distinguées les unes des autres ou d'autres virus respiratoires sur la seule base des conditions cliniques, telles que le rhinovirus, le virus de la grippe, le métapneumovirus, le virus respiratoire syncytial (RSV) ou le virus de la grippe parasitaire (PIV) (Jean *et al.* 2013).

Le HCoV entraîne à plusieurs reprises des lésions du système nerveux. Plusieurs études dépassées en particulier ont tendance à les associer à la sclérose en plaques (SEP). La première spéculation sur l'implication des coronavirus dans la SEP remonte aux années 1980. Récemment, des études moléculaires ont permis de détecter l'ARN de ces coronavirus dans le liquide céphalo-rachidien ou le cerveau de patients. Les patients atteints de SEP ou d'autres maladies neurologiques appartiennent également au groupe témoin.

Ces données indiquent que ces coronavirus sont potentiellement neuroinvasifs, mais leur importance dans le développement de la neuropathologie est encore controversée (**Kina & Vabret, 2016**).

#### 2. 4 Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ou SRAS

Le terme SRAS fait référence à la pathologie causée par le SRAS-CoV. Il s'agit d'un coronavirus, apparu en novembre 2002 et qui n'est devenu une pandémie qu'en juillet 2003. La période d'incubation du SRAS-CoV est de 2 à 14 jours. Les premiers symptômes observés étaient une forte fièvre, supérieure à 38 ° C et syndrome respiratoire modéré. Une toux, des maux de tête ou des maux de gorge et une fatigue générale ont également été rapportés chez certains patients.

En quelques jours, des symptômes se développent, conduisant au syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui peut nécessiter une assistance respiratoire chez les patients les plus sensibles. Après avoir été infectés par le SRAS-CoV, les neutrophiles et les macrophages peuvent s'infiltrer dans les poumons et déclencher une réponse inflammatoire. Le taux de cytokines pro-inflammatoires a augmenté, tandis qu'une lymphocytopénie a été observée. Ces phénomènes sont responsables de modifications des poumons, notamment de lésions alvéolaires diffuses (DAD). Dans le même temps, la formation d'une membrane hyaline et un œdème ont été observés. Ces changements morphologiques conduisent à une hypoxie. Deuxièmement, la DAD est liée à une hyperplasie des cellules pulmonaires de type II et à une métaplasie épidermoïde, qui indiquent toutes deux un processus de cicatrisation dans les poumons. L'aggravation de ces modifications histologiques peut entraîner une pneumonie sévère et la mort du patient.

- La propagation du SRAS-CoV se produit principalement par les sécrétions respiratoires des personnes infectées.
- Le SRAS-CoV existe également dans les cellules épithéliales intestinales.
- Le SRAS-CoV a été détecté dans le sang très tôt après l'apparition des symptômes.
- Cette virémie peut expliquer la présence du SRAS-CoV dans les intestins et les selles.

- Le SRAS-CoV est excrété par les selles environ 20 jours après l'apparition des symptômes (**Guery *et al.* 2003**).

## 2. 5 Middle East respiratory syndrome-related coronavirus MERS-CoV

Le MERS-CoV provoque de graves maladies respiratoires. Les premiers symptômes observés étaient des symptômes pseudo-grippaux, accompagnés de fièvre et de toux non productive. Les exacerbations des symptômes peuvent entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une hypoxie, et une assistance respiratoire est généralement nécessaire. Les personnes âgées ayant une immunité affaiblie ou des comorbidités (diabète de type 2, hypertension, insuffisance rénale chronique, obésité, etc.) sont plus susceptibles de développer des maladies respiratoires sévères et de succomber à une infection par le MERS-CoV (**Guery *et al.* 2013**).

L'insuffisance respiratoire peut entraîner la mort, qui peut être liée à une défaillance d'organes multiples.

Le MERS-CoV se caractérise par une période d'incubation de 2 à 13 jours. La charge virale des échantillons à faible respiration est plus élevée que celle des échantillons à haute respiration, ce qui peut expliquer la moindre possibilité de transmission interhumaine. La pathogenèse est encore mal comprise. Cependant, il semble que les cellules pulmonaires soient des cibles importantes du MERS-CoV (**Ng DL, 2014**).

## 2.6. La maladie à coronavirus (COVID-19) ou "SARS-CoV-2"

Les manifestations cliniques liées à l'infection au nouveau Corona-virus SAR-COV-2 semblent être très polymorphes et multi-systémiques, dépassant largement le cadre nosologique typiquement respiratoire.

Ces manifestations peuvent être cardiovasculaires, dermatologiques, oto-rhino-laryngologie (ORL), hépatiques, rénales (**Murhla *et al.* 2020**).

### 2. 6. 1 Manifestations respiratoires

- a. Les signes de la sphère ORL et pulmonaire étaient les plus fréquents.

L'infection par le SAR-CoV-2 semble évoluer en trois phases suivantes : La phase d'incubation est d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai moyen de cinq jours après la contagion.

Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un syndrome détresse respiratoire aigu (SDRA) dans un délai médian de 8 jours (cela s'expliquerait par la tempête cytokine que d à l'hyper-inflammation) Les principales plaintes liées à l'infection SAR-CoV-2 étaient la fièvre (87,9%) la toux (67,%) et l'asthénie (38,1%) la plupart des patines présentaient un certain degré dyspnée (39,8% sur 109 patines et 18,7% sur 201 patients respectivement (**Plaçais & Richier, 2020**).

Le SDRA était une complication décrite dans des portions variables suivant les études s'agissant des études à cohortes élavés, on retrouvait le SDRA respectivement, dans 41,8% sur 201 patients, 31% sur 191 patients et 3,4% sur 1099.

La mortalité e au SDRA est élevé, autour de 50% (49,5). L'âge supérieur à 50 ans, l'HTA et l diabète apparaissait comme fortement associé à la survenu d'un SDRA (**Plaçais & Richier, 2020**).

Les manifestations de la sphère ORL les plus fréquents étaient les céphalées et l'obstruction nasale est important des signaler que la perte du goût et d l'odorat est un signe important à recherche souvent oublié. Ils entaient rapporter dans leur étude multicentrique européenne respectivement, 85,6% et 88% des patients qui advient des dysfonctions olfactive et gustative liée à la COVID-19 (**Lechien et al. 2020**).

## *2.6. 2 Autres manifestations possibles*

### *a. Manifestations cardiovasculaires*

Atteinte myocardique directe : une atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, que les cardiomyocytes expriment de manière important.

Atteinte myocardique indirecte par infarctus : le plus souvent suite à la rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe (**Lechien et al. 2020**).

Des arythmies cardiaques (favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neuro-hormonal et inflammatoire dans le contexte du (SDRA); l'accident vasculaire cérébral (AVC) : ont rapporté plus récemment association à un risque thromboembolique élevé (**Bousadni et al. 2020**).

*b. Manifestations neurologiques*

○ **Manifestation neurologiques centrales :**

- Les encéphalites : le premier cas d'encéphalopathie liée à la COVID-19 a été décrit par le radiologue Américain Griffith B ;
- Les myélites : ont décrit le premier cas de myélite aiguë en mars à Wuhan ;
- Les troubles de la vigilance ;
- Les manifestations neurologiques périphériques ;
- Le syndrome de Guillain-Barré : le premier cas syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit par **(Zhao et al. 2020)**.

*c. Manifestations digestives*

Le fait que la COVID-19 provoque une augmentation de l'expression du récepteur ACE2 dans le foie d'une part et d'autre part, le virus peut endommager directement ou indirectement le système digestif par la tempête cytokinique de l'hyper inflammation.

Les symptômes tels que la diarrhée (3,7%) et les vomissements (5%) étaient peu fréquents dans Des différentes cohortes.

Un cas de stéatose micro-vésiculaire modérée hépatique a été décrit chez un patient COVID-19, des échantillons de tissu d'estomac, de duodénum et de muqueuse rectale ont été confirmés positifs pour l'ARN du SARS-CoV-2 **(Zhao, 2020)**.

*d. Manifestations rénales*

Les premiers rapports suggéraient une incidence plus faible (3 à 9 %) d'atteinte rénale chez les personnes infectées par COVID-19.

Plusieurs études récentes détaillent les atteintes rénales observées

Ont récemment rapporté que parmi 710 patients hospitalisés consécutifs avec COVID-19, 44 % avaient une protéinurie et une hématurie et 26,7% avaient une hématurie à l'admission. La prévalence de créatinine sérique élevée et l'urémie étaient respectivement, de 15,5% et 14,1%.

Une autre étude portant sur 59 patients a révélé que 34% des patients ont développé une albuminurie massive, le premier jour de l'admission et 63% ont développé une protéinurie pendant leur séjour à l'hôpital **(Cheng et al. 2020)**.

*e. Manifestations cutanées*

La description des lésions cutanées liées à COVID-19 a été faite récemment en Italie. Ils ont observé que 20% de leurs patients avaient des signes cutanés (rash érythémateux, rougeur, urticaire diffuse ou vésicule) non corrélés à la gravité de la maladie et résolutive spontanément. Une attention particulière devra donc être faite à l'examen somatique des patients (**Recaltis *et al.* 2020**).

*2.7 La détection des coronavirus.*

La détection des HCoV est réalisée dans un nombre restreint de laboratoires de virologie, et uniquement sur des prélèvements respiratoires.

La technologie moléculaire est une méthode de sélection pour détecter le HCoV, un virus difficile à cultiver et ne contenant pas d'anticorps spécifiques validés pour le diagnostic.

L'ARN du HCoV a été détecté par RT-PCRn, il faut commencer par extraire les ARN et les recopier in vitro en ADNc simple brin, puis une polymérase chain reaction (PCR) par la Taq polymérase (ou par une autre ADN polymérase thermorésistante) réalisée pour confirmer la spécificité du produit amplifié. Actuellement, comme tous les virus, ces technologies ont tendance à être remplacées par la PCR en temps réel. L'avantage de la PCR en temps réel est qu'elle permet d'effectuer une amplification spécifique en une seule réaction et un tube fermé. Au fil des ans, de nombreuses technologies originales ont été publiées pour chaque espèce de HCoV (**Emery *et al.* 2004**).

Cependant, l'identification de nouveaux coronavirus (HCoV NL63 et HKU1) et la détection de certains géotypes différents ont rendu la détection de ces virus de plus en plus compliquée.

La disponibilité de plus en plus de séquences et d'origines géographiques différentes permet d'apprécier la diversité génétique de ce groupe de virus et d'améliorer le choix des amorces d'amplification.

L'objectif principal de l'outil de détection du HCoV est de disposer d'une technologie fiable et sensible, et son coût et sa faisabilité sont encore raisonnables.

Deux principales stratégies sont développées. La première consiste à développer des techniques « consensus », contenant des amorces choisies dans la région du génome la plus conservée au sein des groupes 1 et 2 des coronavirus. Ces amorces contiennent un nombre variable de positions dégénérées.

La deuxième stratégie est le développement de techniques dites multiplex, utilisant simultanément, dans le même mélange réactionnel plusieurs couples d'amorces spécifiques des différents HCoV (**Vabret, 2009**).

Les régions du génome choisies sont en général les gènes de structure N ou M.

Cette stratégie reste encore difficile à appliquer aux techniques temps réel. Elle semble plus sensible que les techniques consensus.

Concernant le SARS-CoV, il existe deux techniques commerciales de polymérase chain reaction (PCR) temps réel (RealArt HPA Coronavirus LC kit, Artus, et Light Cycler SARS-CoV quantification kit Roche), ces techniques ont été développées à partir des souches circulant en 2003, elles devront être réévaluées en cas de résurgence de ce virus.

La détection des HCoV hors SARS-CoV sur d'autres prélèvements tels que les selles est possible, mais uniquement dans le cadre d'études visant à clarifier leur rôle dans la survenue de pathologies digestives.

Les selles le meilleur prélèvement pour le diagnostic virologique du SRAS (**Vabret, 2009**).

---

## *Chapitre 3. L'athérosclérose*

---

---

## *Chapitre 3. L'athérosclérose*

---

L'athérosclérose est une maladie chronique de la paroi artérielle, d'évolution lente, à l'origine d'évènements ischémiques aigus tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

A l'origine d'une très forte morbi-mortalité et d'un coût socio-économique particulièrement lourd, l'athérosclérose et ses conséquences font l'objet d'une attention soutenue de la part de la communauté scientifique. L'athérosclérose, la première cause de mortalité au niveau mondial (**Akoudad & Benkhar, 2004**).

### 3. 1 Définition de l'athérosclérose

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'athérosclérose comme "Corrélation variable des modifications de l'intima des artères grandes et moyennes, composé de lipides, de glucides complexes, de sang et Produits sanguins, tissus fibreux et dépôts calcaires; tous constitués de Modification des médias ". En fait, l'athérosclérose conduit à la formation de plaques Le niveau de la paroi artérielle. Ces plaques sont composées de dépôts lipidiques, riches en Le cholestérol (athérosclérose) est enfermé dans une gangue de fibres (sclérose) (**Lusis, 2000**).

Le cholestérol est le lipide principalement impliqué dans ce processus pathologique, mais il faut également noter qu'il est toujours indispensable à la synthèse des membranes cellulaires. Il est important de bien distinguer l'athérosclérose de l'artériosclérose. L'artériosclérose n'a rien à voir avec l'accumulation de lipides et est généralement causée par la sénescence cellulaire. Dans les pays développés, la pathologie associée à l'athérosclérose est la principale cause de morbidité et de mortalité (**Clément Sanchez, 2017**).

Les zones avec les taux d'incidence les plus élevés sont l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest, qui sont liées à l'augmentation des modes de vie sédentaires et au déséquilibre des comportements alimentaires, mais maintenant c'est devenu un problème de santé publique mondial (**Boustani ,2017**).

### 3. 2 Structure des lipoprotéines

La lipoprotéine est une forme de transport des lipides dans le sang. En raison de l'échange de nombreuses molécules, leur structure est en constante évolution. Dans le sang,

les lipoprotéines circulent sous forme de micelles sphériques, présentant une enveloppe monocouche formée de lipides polaires ou hydrophiles (cholestérol et phospholipides) et d'Apo lipoprotéine. Le noyau central est composé de lipides non polaires ou hydrophobes, c'est-à-dire principalement de triglycérides et d'esters de cholestérol. C'est l'enveloppe monocouche qui assure la solubilité et la stabilité de la particule dans le plasma.

Les Apo-lipoprotéines sont des protéines spécifiques des lipoprotéines et appartiennent à différents groupes A, B, C, D et E. avec plusieurs sous-types (Anne-Sophie, 1994).

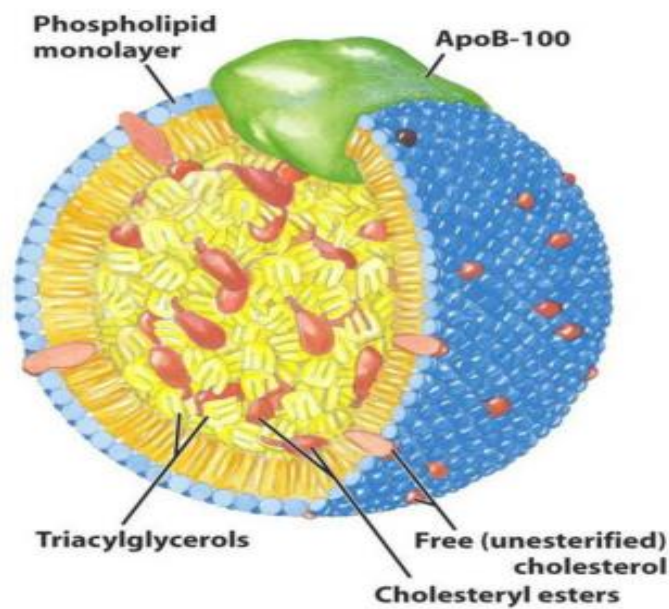


Figure 3.1 Schéma d'une lipoprotéine (Nelson & Cox ,2006).

### 3.3 La classification des lipoprotéines

Il y a cinq catégories de lipoprotéines : chylomicrons, VLDL, IDL, LDL et HDL :



Figure 3.2 Les différentes lipoprotéines (Aussel, 2015).

### *3. 3. 1 Les HDL*

La HDL (Lipoprotéine de haute densité) est la moins volumineuse et la plus dense. Son rôle est de transporter le cholestérol (22%) des tissus vers le foie, c'est le transport rétrograde. Elle est sécrétée au niveau du foie ou de l'intestin, son origine provient de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL (Lipoprotéine de très basse densité). Tout au long de son évolution, elle va se charger de plus en plus en cholestérol. C'est la lipoprotéine qui porte la plus grande proportion d'Apo lipoprotéines (50%), avec les Apo-A, Apo-C et apo-E. L'apo-A1 est majoritaire, elle est indispensable à l'activité de la LCAT (lécithine cholestérol acyl transférase) qui va estérifier le cholestérol et permettre le retour du cholestérol vers le foie (**Clément Sanchez, 2017**).

On trouve 2 différentes familles de HDL : Les HDL discoïdales - Les HDL3 (**Green et al. 1978**).

### *3. 3. 2 Les LDL*

La densité des LDL (lipoprotéines de basse densité) est encore plus élevée, de 1,019 à 1,063, due à l'hydrolyse des triglycérides, leur cœur hydrophobe étant principalement formé d'esters de cholestérol destinés aux tissus périphériques. La coque externe contient l'ApoB- 100. Ces molécules ont une mobilité électrophorétique (**Hanse, 2011**).

### *3. 3. 3 Les IDL*

L'IDL (Lipoprotéine de densité intermédiaire) est le résultat de l'action de la LPL(lipoprotéines à faible densité ) sur la VLDL. Elle échange son Apo-C avec les HDL et les chylomicrons et elle porte majoritairement des lipides (85%). Elle porte également des apo-lipoprotéines en faibles quantités (15%), ce sont les apo-A, apo-B et apo-E.

Les VLDL sont des molécules de densité très faible, inférieure à 1,006 et ayant un diamètre compris entre 30 et 80 nm. Elles sont formées au niveau du foie en tant que VLDL naissante contenant principalement des triglycérides, de l'ApoE et de l'ApoB (**Clément Sanchez, 2017**).

### *3. 3. 4 Les VLDL*

Les VLDL naissantes interagissent avec les molécules de HDL, qui leur apportent du cholestérol, des phospholipides, de l'ApoC-II et ApoC-III, pour générer des VLDL matures. Elles permettent de transporter les triglycérides endogènes et contiennent principalement

des ApoB-100, ApoE et ApoC-II/C-III. Leur analyse électrophorétique leur confère un profil prévu. Les VLDL matures subissent l'action de la lipoprotein lipase (LPL) qui hydrolyse les triglycérides pour générer des résidus de VLDL, aussi appelés les IDL (**Toussaint *et al.* 2003**).

### 3.3.5 Les chylomicrons

Les chylomicrons sont les premières lipoprotéines formées à partir des lipides alimentaires, d'une densité inférieure à 1,006 et d'un diamètre allant de 80 à 500nm (**Scanu, & Page, 1959**).

Les chylomicrons transportent les triglycérides et cholestérol captés par l'intestin (**Hanse, 2011**). Le tableau suivant peut résumer les lipoprotéines en :

**Tableau 3.1** Les caractéristiques des lipoprotéines (**Clément Sanchez, 2017**).

	Taille	Composition	Densité	Rôle	Potentielathéromateux
<b>Chylomicrons</b>	Très élevée	Triglycérides 85% Cholestérol 10% Apoprotéine 2%	Très faible	Transport des TG exogènes vers les tissus	
<b>VLDL</b>	Elevée	Triglycérides 60% Cholestérol 20% Apoprotéine 10%	Faible	Issus du métabolisme hépatique	
<b>IDL</b>	Moyenne	Triglycérides 60% Cholestérol 15% Apoprotéine 10%	Moyenne	Lipoprotéine intermédiaire entre LDL et VLDL	
<b>LDL</b>	Faible	Triglycérides 10% Cholestérol 50% Apoprotéine 25%	Elevée	Transport du CH aux tissus	Athérogène
<b>HDL</b>	Très faible	Triglycérides 10% Cholestérol 22% Apoprotéine 50%	Très élevée	Transport du CH au Foie	Protecteur

### 3. 4 Les facteurs de risque de l'athérosclérose

De plus, on prévoit qu'avec l'augmentation des facteurs de risque comme l'obésité et le diabète, l'athérosclérose risque d'augmenter dans la population mondiale (**Hansson *et al*, 2006**). Il a été estimé qu'il y aurait une augmentation de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires de 90% en 2020 par rapport à 1990 (**Yusuf *et al*, 2001**).

**Tableau 3.2** Facteurs de risque pour le développement de l'athérosclérose (**Glass & Witztum, 2001**)

Facteurs génétiques	Facteurs environnementaux
Taux élevé de LDL et VLDL	Tabagisme
Taux bas de HDL	Diète Calorique
Hypertension	Peu d'exercice physique
Diabète	Infection d'agents pathogènes
Sexe masculin	Tabagisme
Obésité	
Histoire familiales	

#### 3. 4. 1 Tabagisme et athérosclérose

Le rôle-clé de facteur déclenchant dans le développement précoce d'une artériosclérose revient au dysfonctionnement endothélial, que les substances contenues dans la fumée de tabac favorisent, notamment l'oxyde nitrique et le monoxyde

de carbone (CO). Fumer endommage les cellules endothéliales, entraînant une diminution de la sécrétion de prostacycline et de monoxyde d'azote, une perte de l'élasticité des vaisseaux sanguins et une interaction intensifiée entre les thrombocytes et les cellules endothéliales. Le tabagisme est reconnu comme un facteur de risque indépendant qui favorise le développement d'une artériosclérose. Des modifications artérioscléreuses au niveau des artères, y compris des coronaires, de l'aorte et des carotides s'observent plus fréquemment chez le fumeur que chez le non-fumeur (**Camici, 2007**).

Le tabagisme diminue le taux de lipoprotéine de haute densité (HDL), ou « bon » cholestérol, et augmente le taux de lipoprotéine de basse densité (LDL), ou « mauvais » cholestérol. Le tabagisme augmente le taux de monoxyde de carbone sanguin, ce qui peut augmenter le risque de lésion de l'endothélium artériel. Il provoque le rétrécissement des artères déjà réduites par l'athérosclérose, réduisant encore plus la quantité de sang qui irrigue les tissus. De plus, le tabagisme augmente la capacité du sang à coaguler (en augmentant l'agrégation plaquettaire), augmentant ainsi le risque de maladie artérielle périphérique (athérosclérose des artères autres que celles qui irriguent le cœur et le cerveau), de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et d'obstruction d'une greffe artérielle mise en place durant un pontage coronarien ou une chirurgie pour contourner une artère obstruée ailleurs dans l'organisme (**Thanassoulis, 2019**).

### *3. 4. 2 Taux de cholestérol*

Le cholestérol est directement en lien avec la formation de dépôts graisseux. Il est important de régulièrement vérifier la concentration de cholestérol dans le sang. Un cholestérol élevé nécessite de modifier son alimentation.

Un taux élevé de cholestérol LDL est un autre facteur de risque modifiable important. Un régime riche en graisses saturées entraîne une élévation du taux de cholestérol LDL chez les personnes prédisposées. Le taux de cholestérol augmente avec l'âge et est généralement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, bien qu'il augmente chez ces dernières après la ménopause. Plusieurs maladies héréditaires entraînent une augmentation du taux de cholestérol ou d'autres graisses. Les personnes atteintes de ces maladies héréditaires peuvent avoir des taux de cholestérol extrêmement élevés et (non traitées) succombent à une maladie coronarienne à un jeune âge (**Thanassoulis, 2019**).

Le taux de cholestérol est considéré comme un facteur de risque lorsque :

- Le taux de LDL > 2.2 g/L sans association avec d'autres FR.
- Le taux de LDL > 1.9 g/L avec FR.
- Le taux de LDL > 1.6 g/L avec deux FR (**Pavet et al. 2015**).

### 3. 4.3 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est classiquement définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg. Le diagnostic nécessite au minimum deux mesures par consultation (une mesure à chaque bras) au cours de trois consultations successives s'étalant sur une période de 3 à 6 mois.

La localisation préférentielle des plaques d'athérosclérose se trouve au niveau des zones de contrainte et de cisaillement telles que les bifurcations artérielles et montre l'influence des perturbations du flux sanguin dans la genèse des plaques. L'hypertension artérielle mimant des contraintes mécaniques induit la cascade de réaction inflammatoire. (**Mancia et al, 2013**)

L'augmentation du risque cardiovasculaire est proportionnelle à l'augmentation des chiffres tensionnels. L'hypertendu a 2 à 3 fois plus de risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. (**Norgren et al, 2007**)

### 3.4. 4 Diabète sucré

En raison de l'hyperglycémie chronique et/ou de son association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'excès de triglycérides sanguins, l'obésité, l'hypertension artérielle, la sédentarité..., le diabète favorise le développement de plaques graisseuses (athérosclérose) au niveau des grosses artères (macro angiopathie). Le vieillissement accéléré des artères coronaires du cœur détermine ainsi une mortalité prématurée chez les diabétiques, en particulier chez les femmes, habituellement protégées contre les maladies cardiovasculaires jusqu'à la ménopause.

Le risque de développer un infarctus du myocarde est multiplié par deux à quatre chez un diabétique en comparaison d'un non diabétique et ces infarctus sont deux fois plus souvent mortels ; Les diabétiques sont deux fois plus enclins que les personnes non diabétiques à développer une artérite des membres inférieurs, un risque encore accru s'ils fument beaucoup ; Enfin, ces patients sont plus souvent victimes d'accidents vasculaires

cérébraux et ces problèmes sont, en général là aussi, plus graves que chez les non diabétiques (**Corinne, 2019**).

#### *3. 4. 5 Obésité*

L'obésité, notamment abdominale (du tronc), augmente le risque de maladie des artères coronaires (athérosclérose des artères qui irriguent le cœur en sang). L'obésité abdominale augmente le risque d'autres facteurs de risque d'athérosclérose : hypertension artérielle, diabète de type 2, et taux élevé de cholestérol. Une perte de poids réduit les risques liés à ces troubles.

#### *3. 4. 6 Inactivité physique*

L'inactivité physique semble augmenter le risque de développer une maladie coronarienne et de nombreux indices suggèrent qu'une activité physique régulière, même modérée, diminue ce risque et réduit la mortalité. L'activité physique permet également de modifier les autres facteurs de risque d'athérosclérose, en diminuant la pression artérielle et le taux de cholestérol, en favorisant la perte de poids, et en réduisant l'insulino- résistance.

#### *3.4.7 Régime alimentaire*

L'alimentation est également importante pour prévenir l'augmentation du cholestérol : le régime préconisé par les cardiologues, le régime méditerranéen, permet de faire de vrais repas chaleureux et agréables ! Privilégiez donc le pain, les fruits et légumes, les poissons, les viandes blanches, avec peu de viandes grasses, le tout en utilisant de l'huile d'olive, en assaisonnement ou à la cuisson (**Jean, 2019**).

#### *3.4.8 Consommation d'alcool*

Les personnes qui consomment une quantité modérée d'alcool semblent être moins à risque de maladie coronarienne que celles qui en boivent trop ou pas du tout. L'alcool augmente le taux de cholestérol HDL (bon cholestérol) et diminue le risque de caillots sanguins et d'inflammation, et protège le corps des produits dérivés de l'activité cellulaire. Toutefois, une consommation d'alcool plus que modérée (plus de 14 verres par semaine pour les hommes et plus de 9 verres par semaine pour les femmes) peut causer de gros problèmes de santé et augmenter le risque de décès. Les personnes qui boivent des quantités supérieures d'alcool doivent limiter leur consommation. Et les personnes qui ne boivent pas d'alcool ne doivent pas commencer.

3. 4. 9 Taux élevé d'homocystéine dans le sang (*hyperhomocystéinémie*)

Les personnes qui ont un taux très élevé d'homocystéine (un acide aminé) dans le sang, généralement dû à un trouble héréditaire, ont un risque accru de maladie coronarienne, souvent à un jeune âge. Néanmoins, on ne sait pas pourquoi un taux élevé d'homocystéine est associé à l'athérosclérose. L'administration de médicaments réduisant le taux d'homocystéine ne semble pas réduire le risque de décès.

3.5 Physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est à l'origine d'épisodes ischémiques aigus tels que les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux. Elle se caractérise par la formation de plaques d'athérome dont la progression aboutit à la réduction de la lumière artérielle et dont la rupture provoque les accidents ischémiques aigus de nature thrombotique.

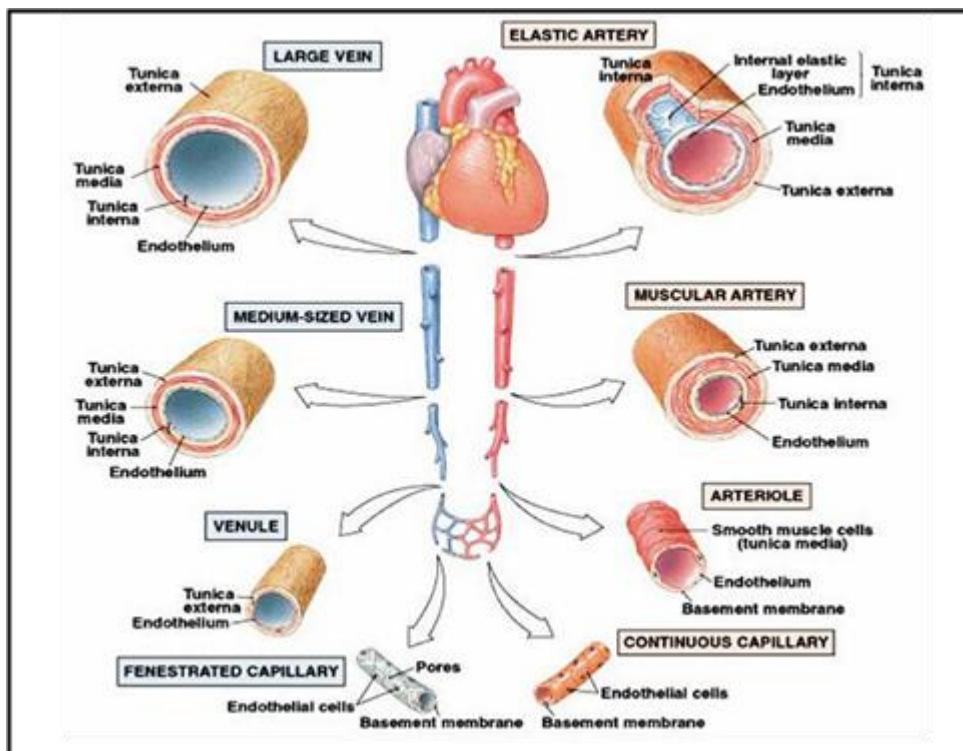


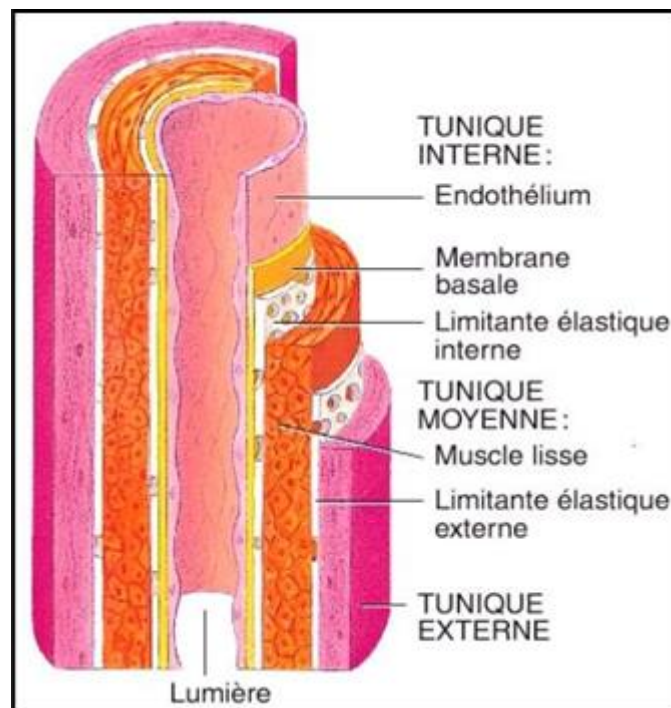
Figure 3.3 Système cardiovasculaire (Jouan, 2004).

3.5.1 Structure et fonctions de la paroi d'une artère saine

Les vaisseaux sanguins sont des structures tubulaires complexes qui en font des organes à part entière. Ils sont de trois types (Figure 03): artères, veines et vaisseaux

lymphatiques. Les artères sont des vaisseaux qui partent du cœur et amènent le sang aux organes. Les fibres musculaires et les fibres élastiques composant leur paroi permettent de résister aux à-coups tensionnels et de maintenir un apport sanguin pendant les différentes phases du cycle cardiaque. La structure des artères change au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur : la composante élastique, d'abord majoritaire, diminue de manière importante au profit des couches musculaires.

La paroi des artères se compose de trois couches ou tuniques entourant un espace central rempli de sang (la lumière), nommées de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la média et l'adventice (**figure 3.4**) ; qui sont bien individualisées au niveau des grosses et moyennes artères.



**Figure 3.4** Structure d'une paroi artérielle saine (Jouan, 2004).

### 3.5.1.1 Intima ou tunique interne

Dans la paroi artérielle saine, l'intima est fine, à peine visible en microscopie optique. Elle est constituée de l'endothélium reposant sur une membrane basale de la couche sous endothéliale, et est limitée dans la zone profonde par la limitante élastique interne (**Bruneval, 2000**).

### *3.5.1.2 Média ou tunique moyenne*

La média est la plus épaisse des trois couches des vaisseaux, elle est constituée de cellules musculaires lisses arrangées de manière circulaire, dans une matrice composée d'élastine et de fibres de collagène. Les cellules musculaires lisses sont le siège des mécanismes de contraction et de relâchement du vaisseau (**Li, 2003**).

### *3.5.1.3. Adventice ou tunique externe*

L'adventice est la couche la plus externe de la paroi vasculaire, en contact avec le tissu environnant, son épaisseur varie selon le territoire artériel. L'adventice est constituée d'un tissu conjonctif dense composé de fibroblastes, de macrophages résidents, de fibres de collagène, et de fibres élastiques. Les éléments caractéristiques de l'adventice, sont les nerfs et les microvaisseaux appelés vasa vasorum (**Bruneval, 2003**).

De nombreux types de cellules sont impliqués dans le processus de développement de l'athérosclérose : les cellules endothéliales et les cellules immunitaires agissent de concert pour faire augmenter la taille des lésions. Toutefois, il est important de noter que de nombreux points demeurent hypothétiques et aussi que de nombreuses hypothèses ne sont soutenues que par des preuves circonstanciées et/ou indirectes (**Gotto & Pownall, 2003**).

### *3.5.2 Pathogenèse de l'athérosclérose*

Le développement de l'athérosclérose est dû à une suite d'événements complexes :

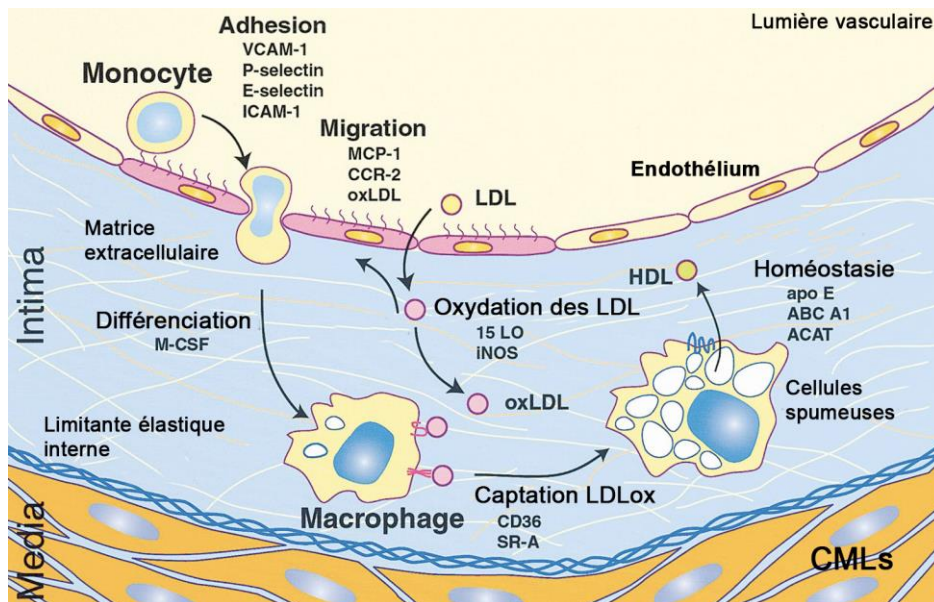
- Les lésions du tissu endothélial,
- L'accumulation de monocytes et de lipides,
- L'adhésion et l'agrégation plaquettaires,
- La production et la migration de cellules musculaires lisses.

On peut toutefois schématiser les grandes étapes du processus complexe de formation d'une plaque d'athérome ainsi (**figure 3.5 ; figure 3.6**):

- **La pénétration et l'accumulation excessive de lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'intima.** Les LDL sont des lipoprotéines permettant le transport du cholestérol et sa pénétration dans les cellules afin d'y être dégradées en énergie
- **L'oxydation des LDL et le recrutement des monocytes circulants.** Le mécanisme d'oxydation des LDL peut être provoqué chimiquement par la présence des radicaux

libres dans le milieu. La présence de LDL oxydée dans l'intima entraîne la sécrétion des facteurs de l'inflammation par les cellules endothéliales, et par son effet chimiotactique elle augmente le recrutement des monocytes et les différencie en macrophages (Libby, 2003).

Les LDL oxydées ont une propriété cytotoxique pour les cellules endothéliales. Les LDL oxydés induisent le recrutement de monocytes aux sites de dysfonction endothéliale et leur transformation en cellules spumeuses dans l'intima.



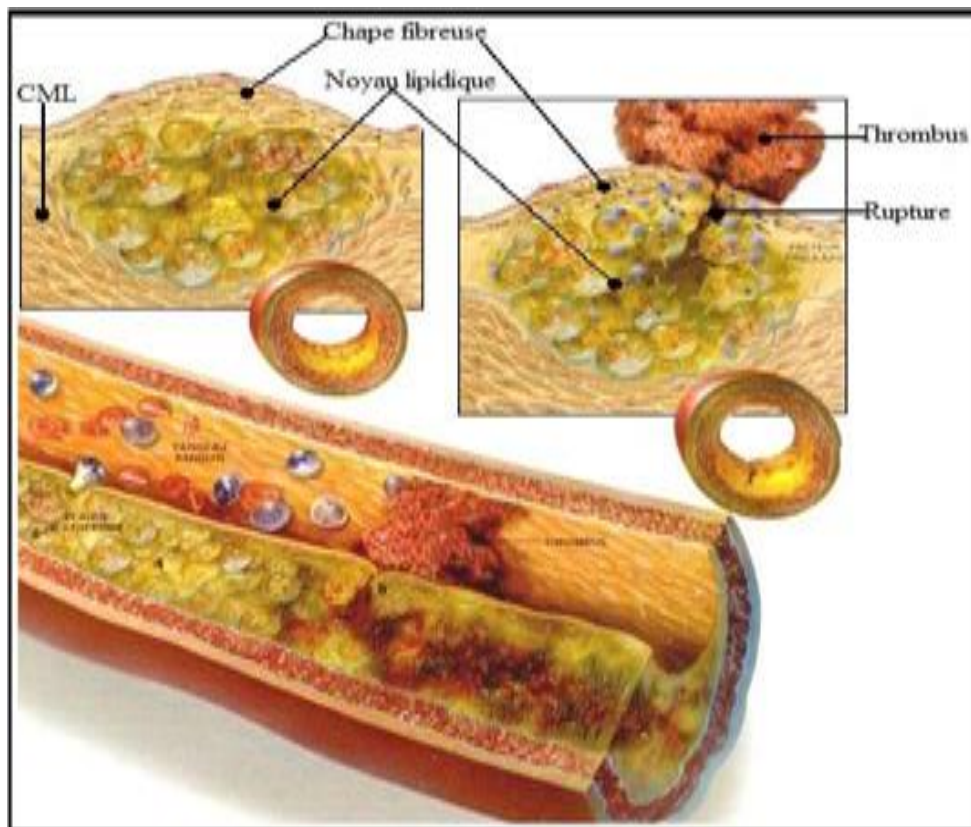
**Figure 3.5** Initiation de la formation des plaques d'athérome (Glass, 2001).

○ **Formation de cellules spumeuses à partir des macrophages (figure 3.5).**

Les LDL sont normalement captées par les cellules qui les dégradent en énergie. Par contre, les LDL oxydées sont captées par les récepteurs " scavenger " des macrophages. L'expression de ces récepteurs n'étant pas régulée, les LDL oxydées s'accumulent dans le macrophage, conduisant à la formation de cellules spumeuses (Leoni, 2001).

○ **Formation d'une chape fibreuse (figure 3.6).** Sous l'influence des substances sécrétées par les macrophages et des cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses du média migrent vers l'intima. A ce niveau elles sécrètent du collagène et des fibres d'élastines qui forment une capsule fibreuse isolant les cellules spumeuses de la lumière artérielle.

- **Formation d'un noyau lipidique (figure 3.6).** Les LDL oxydées ont une propriété cytotoxique, et pro-apoptotique responsable de la mort des cellules spumeuses, libérant ainsi les molécules LDL oxydées intracellulaire dans le milieu extracellulaire. Ainsi un noyau lipidique se forme composé de cellules spumeuses, de débris cellulaires de lipides. La croissance d'une plaque d'athérome est un processus lent qui met en jeu un processus inflammatoire chronique et complexe qui initie et développe la plaque d'athérome (Libby, 2003).
- La conséquence principale de l'accroissement du volume de la plaque est le rétrécissement de la lumière de l'artère. On parle de sténose, lorsque cette dernière réduit de plus de 50% la lumière des artères coronaires ainsi l'irrigation du myocarde devient déficiente, c'est l'ischémie cardiaque et la forme la plus grave c'est l'infarctus du myocarde.



**Figure 3.6** Formation de la chape fibreuse et du noyau lipidique (Libby, 2002).

### 3.6 Athérosclérose et immunité

#### 3.6.1 Immuno-inflammation dans l'athérosclérose

La phase la plus précoce de formation de la plaque est marquée par l'infiltration de leucocytes dans la paroi artérielle. L'extravasation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et leur oxydation dans l'espace sous-endothélial pourraient constituer l'étape cruciale dans la formation de la plaque (**Napoli et al. 1997**).

Les LDL oxydées (ox LDL) induisent l'expression de molécules d'adhérence et de chimiokines, ouvrant ainsi aux leucocytes l'accès à la paroi vasculaire. Les macrophages internalisent les ox LDL par un mécanisme non soumis à régulation : en conséquence, la quantité d'ox LDL accumulée à l'intérieur des macrophages dépasse la capacité de ces derniers à les dégrader. Ces macrophages se transforment alors en cellules spumeuses, qui demeurent dans l'intima et constituent les premières lésions d'athérome (**Khan ,1995**) (**CUSHING et al. 1990**).

La composante cellulaire des plaques comprend également un grand nombre de lymphocytes, probablement alertés par des cytokines et des chimiokines produites par les macrophages et par les cellules endothéliales et musculaires lisses activées. Ces lymphocytes expriment des marqueurs d'activation et reconnaissent des épitopes contenus dans les ox LDL (**Stemme et al. 1995**).

Les peptides antigéniques dérivés des ox LDL peuvent être présentés aux lymphocytes T par les macrophages locaux. Ainsi, dès les stades précoces de l'athérogènes, les lésions contiennent tous les composants d'une réponse immunitaire spécifique locale (**Nicoletti et al. 1999**).

#### 3.6.2 Rôle des différents composants de la réponse immuno-inflammatoire

##### a. Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles figurent parmi les premières cellules impliquées dans les réponses inflammatoires aux sites de lésions tissulaires, et il est vraisemblable qu'ils prennent également part au processus athéroscléreux, surtout pendant les phases d'instabilité clinique où l'inflammation devient détectable dans le sang circulant. En fait, la corrélation statistique entre le nombre de leucocytes circulants et le risque d'infarctus du myocarde est surtout due aux neutrophiles. Il a été montré que les neutrophiles s'accumulent dans les

plaques compliquées (c'est-à-dire dans les lésions où la surface interne du vaisseau est endommagée) des patients présentant des syndromes coronariens aigus (**Naruko *et al.* 2002**).

Il faut signaler que, chez ces patients, les neutrophiles circulants sont également activés, et que leur activation est renforcée lors de leur passage à travers les artères athéroscléreuses non coupables (**Buffon *et al.* 2002**).

#### *b. Macrophages*

Mis à part leur rôle de cellules spumeuses et présentatrices d'antigènes, les macrophages peuvent contribuer directement à la progression des lésions, par l'intermédiaire de l'oxydation des lipoprotéines, d'une part, et de la production de facteurs de croissance, agissant sur la prolifération des cellules musculaires lisses, et de métalloprotéases, capables de dégrader la matrice extracellulaire, d'autre part (**Hansson *et al.* 2002**).

#### *c. Lymphocytes T*

Les lymphocytes T peuvent aussi jouer un rôle à la fois protecteur et nuisible : les cellules pro-inflammatoires (Th1) (lymphocytes T helper) contribuent à la pathogénie des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, alors que les cellules anti-inflammatoires (Th2) les préviennent. (**Liblau *et al.* 1995**).

Dans l'athérome, les macrophages produisent et libèrent de l'IL-12(interleukine), un puissant promoteur de la voie de différenciation Th1, et les cellules endothéliales des plaques expriment la P- et la E-sélectine qui recrutent préférentiellement les lymphocytes Th1. (**Austrup *et al.* 1997**).

#### *d. Anticorps*

Outre la réponse immunitaire cellulaire, l'athérosclérose est également associée à une activation globale de l'immunité à médiation humorale. Parmi les nombreux anticorps spécifiques décrits dans la littérature, une élévation du titre d'anticorps dirigés contre les oxLDL est caractéristique des patients athéroscléreux. Ces anticorps peuvent former des complexes avec les oxLDL circulantes et activer la cascade du complément, contribuant ainsi aux dommages infligés au vaisseau (**Laurat *et al.* 2001**).

*e. Lymphocytes B*

Dans les modèles expérimentaux de maladie immunitaire de type cellulaire, une réponse humorale dirigée contre les auto-antigènes confère une protection : il a été démontré que les complexes anticorps-antigène dirigent les auto-antigènes vers les cellules B, ce mode de présentation entraînant une réponse cellulaire de type Th2, protectrice (**Saoudi et al. 1995**).

Quand les réponses immunitaires Th1 n'arrivent pas à contrôler la maladie, la maturation des lymphocytes B apporte un changement dans le phénotype de la réponse immunitaire, afin de limiter les dommages inflammatoires, et améliore l'issue du processus immunitaire (**Robinson & Phillips, 1994**).

### 3.7 Les pathologies associées à l'athérosclérose

#### 3.7.1 Des syndromes coronaires aigus (SCA)

Le syndrome coronarien aigu (SCA) ou l'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique du myocarde dont l'étendue est d'au moins 2 cm<sup>2</sup>, généralement causée par une occlusion thrombotique soudaine des artères coronaires. L'incidence de cette pathologie dans le monde est encore très élevée. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé, les cardiopathies ischémiques provoquent 7,2 millions de décès sur 50 millions de décès chaque année, ce qui en fait la première cause de décès dans le monde. D'un point de vue épidémiologique. Ce type d'obstruction aiguë de l'artère coronaire causée par un thrombus survient le plus souvent dans les plaques athéroscléroses, qui deviennent instables en raison de l'érosion, de l'ulcération, de la rupture ou de la rupture. Le blocage soudain des artères coronaires entraîne un déséquilibre entre la demande tissulaire et l'apport d'oxygène transporté par le sang artériel. S'il est traité correctement en peu de temps, il provoquera une ischémie myocardique réversible. Plus de 30 minutes, le processus de nécrose le myocarde devient irréversible (**Clément Sanchez, 2017**).

Dans le myocarde, les conséquences sont :

- Réduit la contractilité.
- Interférence visible ou invisible de l'ECG (électrocardiogramme).
- Excitation excessive du muscle cardiaque.

### *3.7.2 L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)*

La MAP (Maladie Artérielle Périphérique) est définie comme un blocage partiel ou total d'une ou plusieurs artères des membres inférieurs. C'est une pathologie courante qui représente l'expression locale de maladies générales, son pronostic est affecté par des complications cardiaques et cérébro-vasculaires, et il est lié au pronostic important des patients.

L'expression des manifestations cliniques est variable. Historiquement Leriche et Fontaine ont proposé une classification en quatre stades cliniques. Celle-ci va de l'absence de symptôme clinique (stade I), à l'existence d'une claudication intermittente (stade II), à la présence de douleurs de décubitus (stade III) et à la constatation de troubles trophiques (stade IV). Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. Elles témoignent aussi d'un haut risque cardio-vasculaire.

La prévalence de la maladie augmente avec l'âge, pour atteindre plus de 20% au-delà de 70 ans. Elle est identique dans les deux sexes. La claudication intermittente, manifestation typique de l'ischémie d'effort, est plus fréquente chez l'homme (**ANONYME, 2011**).

### *3.7.3 L'infarctus cérébral*

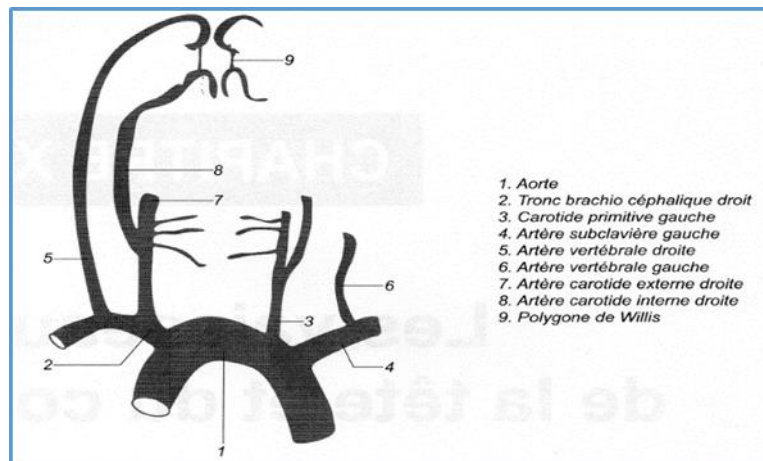
#### *a. L'accident vasculaire cérébral (AVC)*

L'AVC (accident vasculaire cérébral) est une maladie neurologique qui correspond à une ischémie cérébrale, selon les artères touchées, conduisant à une nécrose dans différentes régions du cerveau. (L'apparition est inférieure à 2 minutes) est l'AVC ischémique le plus courant (80% à 85%).L'AVC est la principale cause d'incapacité acquise chez les adultes, la deuxième cause de démence et la deuxième cause de décès, représentant environ 10% du nombre total de décès. Selon les dernières statistiques de 2013, l'AVC est la troisième cause de décès chez les hommes et les femmes dans les pays développés. L'âge moyen des sujets affectés est d'environ 70 ans.

Le terme accident vasculaire cérébral est divisé en deux sources différentes: accident vasculaire cérébral ischémique (85%) et accident vasculaire cérébral hémorragique (15%) (**Clément Sanchez, 2017**).

L'athérosclérose est la seule cause d'AVC ischémique, elle affecte 25% de la circulation postérieure et 75% de la circulation antérieure (**figure3.7**).

L'AVC est un choc extrêmement brutal pour le patient, un quart des patients décède dans les trois mois suivant l'accident, la moitié survit avec des séquelles permanentes et le dernier quart survit sans aucunes séquelles. Les symptômes cliniques sont brutaux et montrent un déficit neurologique sans prodrome et d'emblée maximal, on observera : paralysie, hémiplégie, aphasie, apraxie, troubles visuels et même coma (Vital, 2011).



**Figure 3.7** La vascularisation cérébrale (Vital, 2011).

**b. L'accident ischémique transitoire (AIT)**

L'AIT (Accidents ischémiques transitoires) est défini comme un trouble neurologique ou visuel de survenue brutale, d'origine ischémique, dont les symptômes régressent totalement en moins de 24 heures. L'accident vasculaire cérébral ne se différencie pas de l'accident ischémique transitoire dans sa physiopathologie, on observera une oblitération artérielle dans les deux cas. Dans l'AIT, la symptomatologie clinique disparaîtra dans les 24 heures et l'ischémie ne durera pas plus d'une heure, d'où l'intérêt de poser un diagnostic correct dans les plus bref délais.

Cette définition repose essentiellement sur un critère de temporalité. Il faut noter que l'AIT constitue également un facteur de risque majeur d'accident ischémique cérébral, jusqu'à 10% de risque dans les premiers mois. Il est donc nécessaire, tout comme pour un AVC, de suivre une prise en charge médicale optimale et surtout de corriger d'éventuels facteurs de risque. Le traitement médicamenteux sera identique à celui de l'AVC, c'est pour

cela qu'en pratique on ne fait quasiment jamais de distinction entre l'AVC et l'AIT (**Clément Sanchez, 2017**).

### 3.8 Diagnostic et le traitement de l'athérosclérose

#### 3.8.1 Diagnostic de l'athérosclérose

les médecins ont un arsenal de tests de diagnostic et des outils qu'ils peuvent utiliser pour confirmer la présence de l'athérosclérose - ceux-ci comprennent un angiogramme (atériogramme), des tests de cholestérol, une radiographie de la poitrine, une échographie de CT(circonférence thoracique) , la lecture duplex, un échocardiogramme, un électrocardiogramme (ECG), un test de tension d'exercice (test de tension cardiaque), un ultrason intra vasculaire, une échographie d'IRM (imagerie par résonance magnétique), une échographie d'ANIMAL FAMILIER (tomographie d'émission de positons) et un test de tension pharmacologique .

#### 3.8.2 Traitement de l'athérosclérose

Les traitements utilisés dans le cadre de l'athérosclérose vont avoir pour but de supprimer ou de contourner l'obstacle qui crée l'ischémie. Il y aura plusieurs approches, dans les situations d'urgence. Les moyens utilisés vont dépendre du délai de prise en charge, on pourra :

- Dissoudre le thrombus obstruant l'artère,
- Supprimer l'obstacle de manière mécanique,
- Dévier le flux sanguin pour contourner l'obstacle.

Ce sont des traitements d'urgence à réaliser dans tous les cas, excepté pour les causes traumatiques.

##### a. Les thrombolytiques

Cette classe thérapeutique n'est utilisable que dans le cadre d'une ischémie d'origine thrombotique. S'il s'agit d'un AVC hémorragique, alors l'utilisation d'une thérapie thrombolytique va augmenter les dégâts cérébraux car il n'y aura pas de coagulation qui réduirait l'ischémie cérébrale. L'utilisation d'un thrombolytique doit se faire idéalement dans les 6 premières heures de la phase aiguë (**Clément Sanchez, 2017**).

### *b. La chirurgie*

La chirurgie représente le traitement mécanique agissant directement sur la cause de l'ischémie. C'est le traitement de première intention quand il est possible, il permettra une action curative et souvent durable. Le problème majeur de la chirurgie est sa tolérance par le patient, car la réalisation d'une anesthésie générale associée à des actes de haute technicité peuvent engager le pronostic vital du patient. La chirurgie doit être proposée quand :

- Les lésions engagent le pronostic vital,
- Les symptômes ne sont pas contrôlés par le traitement médical,
- L'ischémie est étendue,
- Le risque interventionnel est faible (opérateur expérimenté, faible risque, patient jeune...) (**Clément Sanchez, 2017**).

### *c. Le pontage*

Le principe du pontage est de court-circuiter l'artère obstruée ou sténose. Ils peuvent être réalisés à partir d'une veine (veine saphène interne) ou d'une artère (artère mammaire interne, artère radiale), ce sont des autogreffes très bien tolérées. Utilisant un polymère synthétique (dacron).L'avantage principal de ces prothèses synthétiques est leur disponibilité, alors que les inconvénients sont un plus grand risque de thromboses et un important risque infectieux (**Clément Sanchez, 2017**).

### *d. L'angioplastie*

C'est la modification d'un vaisseau sanguin, le plus souvent une artère. La méthode a été utilisée pour la première fois par Charles Dotter, puis suivie et modifiée par Andreas Gruentzig à Zurich en 1977 (**Boustani ,2017**).

### *e. L'endartériectomie*

Il s'agit d'une technique de revascularisation artérielle consistant à ouvrir l'artère pour en retirer l'obstacle. Après l'artériotomie, on enlève en bloc la plaque athérosclérose par clivage dans la couche externe du média artériel, au ras de la limitant élastique externe. Après extraction, la paroi artérielle restante n'est plus constituée que de l'adventice et de la limitant élastique avec une couche cellulaire du média.

L'artériotomie modifie la paroi de l'artère, on pourra observer après une dizaine d'années d'évolution, l'artère se dilater et aboutir à la formation d'un anévrisme.

Cette technique est particulièrement indiquée dans le cas de sténoses carotidiennes, c'est le seul traitement chirurgical utilisable dans le cadre de l'AVC (**Emmerich, 1998**).

---

## *Chapitre 4. Méthodes*

---

---

## Chapitre 4. Méthodes

---

### 4.1 Objectif

Le but de cette étude est de mener une revue systématique sur les travaux de recherche publiés afin de déterminer la relation entre l'infection virale au coronavirus (COVID-19) et la maladie athéroscléreuse et ses facteurs de risque.

### 4.2 Méthodologie de recherche

Nous avons effectué une recherche sur la base de données PubMed. Les différentes combinaisons des mots clés utilisés sont : « Corona Virus », « COVID-19 » « SARS-CoV-2 », « 2019 n-CoV2 » liés à, « athérosclérose », « fonction endothéliale » « lipoprotéine oxydation », « anti-inflammatoire », « hyperlipidémie », « cholestérol », « Poids » et « Tension artérielle ».

La plupart des articles dans les domaines sont similaires (par exemple « obésité » et « COVID-19 » ainsi qu'« hypertension » et « SARS-CoV-2 » et « diabète » et « COVID-19 ») se chevauchaient et la décision était prise d'utiliser les mots clés les plus représentatifs, qui étaient : « COVID-19 », « SARS-CoV-2 », « n-CoV2 » lié à « fonction endothéliale », « athérosclérose », « obésité » et « diabète ».

Jusqu'au 02 juin 2021, les résultats étaient les suivants : pour « COVID-19 » (et les mots de remplacement) et « athérosclérose », nous avons obtenu 3 379 284 résultats ; pour « COVID-19 » (et mots de remplacement) et « athérosclérose » nous avons appliqué des filtrations : (Texte intégral gratuit 970 401 résultats), (Revue systématique : 11 410 résultats), (depuis 1 an / Anglais / Humains : 884) et (Âge moyen : 45+ ans).

Nous avons obtenu 115 résultats et la répartition des articles est présentée dans le diagramme de flux (figure 4.1) (par mots-clés).

### 4.3 Sélection des études

Nous avons effectué une sélection des recherches comprenant un certain nombre de critères.

Les critères d'exclusion comprennent des études expérimentales (sur les animaux), documents autres que les articles scientifiques, articles publiés avant 2019, articles rédigés en autres langues que l'anglais, les articles hors sujet de recherche ou hors tranche d'âge (selon les mots clés).

Les critères d'inclusion étaient ; les revues systématiques publiées sur la prise en charge d'athérosclérose et les infections virales chez les adultes +45. Ainsi que les articles examinant les facteurs de risque d'athérosclérose et les infections virales chez cette tranche d'âge. À la fin, 10 articles ont été retenus pour l'étude.

#### 4.4 Extraction de données

Nous avons procédé ainsi à une sélection des titres et des résumés des articles qui ont ensuite été examinés, afin de permettre l'identification des études éligibles.

La figure 4.1, montre un organigramme (diagramme des flux), qui décrit et clarifier le processus et les différentes étapes menant à la sélection des études incluses dans notre revue systématique. Cette dernière a été menée selon le modèle PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

L'éligibilité des articles a été évaluée et les données ont été extraites. Les données extraites de chaque article récupéré étaient les suivantes : nom du premier auteur, année de publication (ex : De Siqueira. ; 2020), durée de suivi, taille d'échantillons, âge, mots clés, résultats, recommandations...etc.

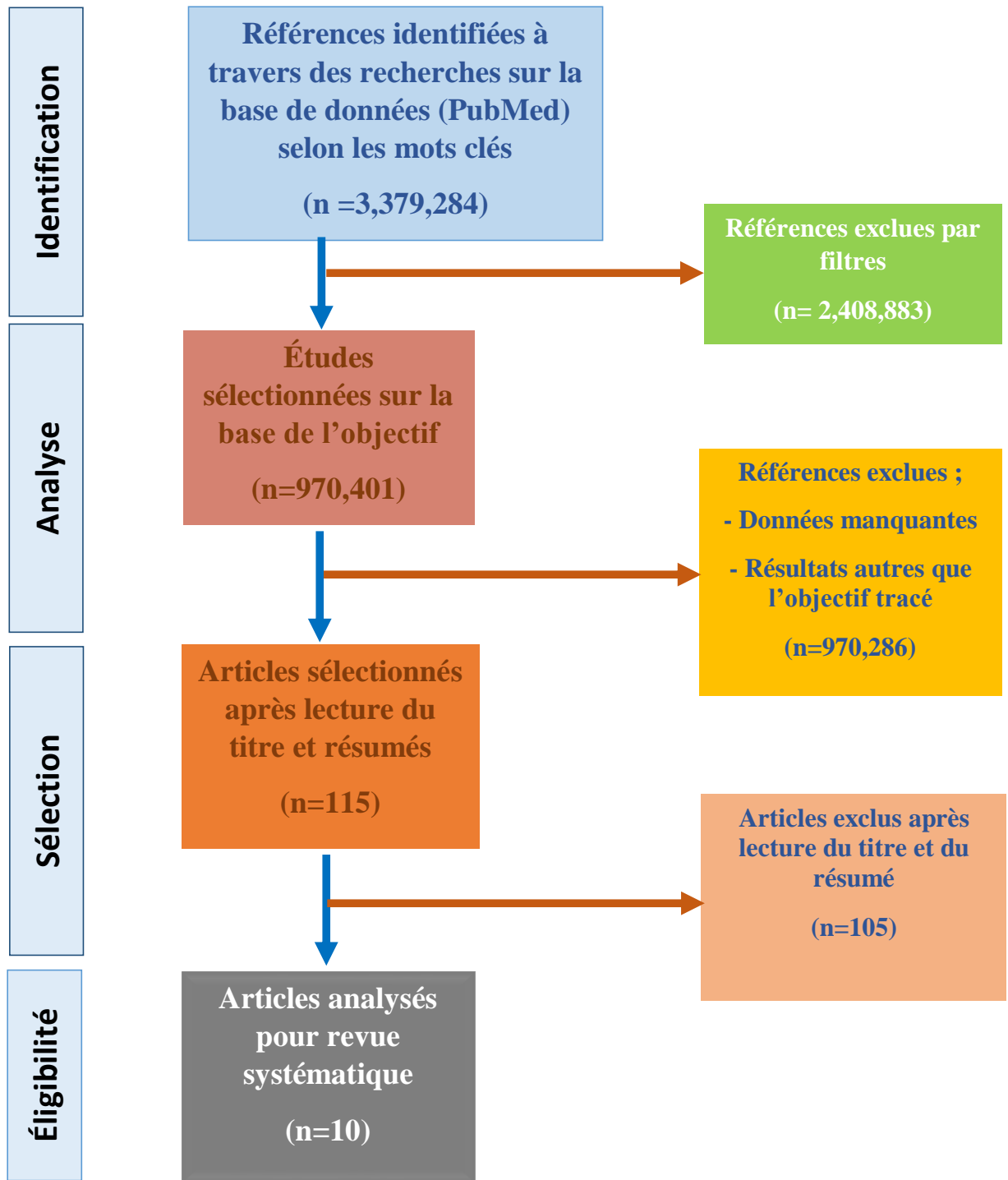


Figure 4.1 Diagramme en flux des articles traités

---

## *Chapitre 5. Résultats § Discussion*

---

## Chapitre 5. Résultats & Discussion

### 5.1 Résultats

Auteurs	Année	Journal	Pays	Population	Taille d'échantillon	Sexe	Pub Med ID	La durée d'étude	Résultats
<b>De siqueira et al.</b>	2020	Obesity Research & Clinical Practice	Brésil	Américaine, brésilienne, italienne et chinoise	7671	Hommes et femmes	32736969	01/12/2019 au 01/05/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les patients obèses présentant une stéatose hépatique ont développé un covid-19 grave.</li> <li>○ Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (MCV) et un surpoids ont montré le mauvais pronostic.</li> <li>○ L'obésité prédisposait à une pire pertinence clinique et une pneumonie sévère.</li> </ul>
<b>Sales-peres et al.</b>	2020	Obesity Research & Clinical Practice	Brésil	/	6577	Hommes	32773297	Non précise	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ L'étude d'association entre l'obésité et les complications graves chez les patients atteints de covid-19 a montré que la majorité des patients atteints de covid-19 étaient des hommes (59,80 %) et les principales comorbidités étaient l'hypertension (51,51 %), diabète (30,3 %) et maladies cardiovasculaires.</li> </ul>

## Chapitre 5. Résultats & Discussion

<b>Douma et al.</b>	2020	Resuscitation	Canada		100	Hommes et femmes	32707142		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le fait de placer le patient sur le dos entraînerait des retards et un risque pour le prestataire et le patient.</li> <li>○ Commencez la réanimation en position couchée.</li> <li>○ Le suivi du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration et de la pression artérielle peut être utilisé pour évaluer la qualité de la réanimation abdominale chez le patient Covid-19.</li> </ul>
<b>Kunutsor et al.</b>	2020	Thrombosis Research	UK, Finlande	Chinoise, française, Italienne, Américaine, espagnole, allemande, Suisse, Uk et pays-bas	9249	Hommes et femmes	32823173	Janvier à Août 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chez les patients avec covid-19, il y a une forte incidence de complications thromboemboliques qui semble être entraînée par la maladie thromboembolique veineuse.</li> <li>○ Pour les patients atteints de coronavirus, l'incidence des événements thromboemboliques veineux est plus élevée que celle des complications thromboemboliques artérielles.</li> <li>○ Il y'a un besoin urgent d'améliorer les stratégies de diagnostic.</li> </ul>
<b>Du et al.</b>	2020	Metabolism Clinical And Experimental	Chine	Asie, chinoise, Koweïtienne, américaine, mexicaine,	109.881	Hommes/ femmes	32949592	Janvier à Août 2020.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ L'obésité sévère augmentait significativement le risque de covid-19.</li> <li>○ Les patients ayant un IMC <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> présentent un risque significativement plus élevé de mortalité par covid-19 à 95 %.</li> </ul>

				européenne, italienne et Française					
<b>Martha et al.</b>	2021	International Journal Of Infectious Diseases	Indonésie		641	Hommes	33582370	Durant 2020 et janvier 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le « <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> » (TAPSE) était plus faible chez les non-survivants que chez les survivants. Elle était affectée par la BPCO et la PASP.</li> <li>○ Les non-survivants de l'étude Covid-19 présentaient des mesures de TAPSE plus faibles par rapport aux survivants.</li> <li>○ La diminution du TAPSE était associée à une mortalité accrue.</li> <li>○ L'atteinte cardiaque chez les patients covid-19 est généralement détectée par une augmentation des taux de troponine.</li> <li>○ La baisse du TAPSE était associée à la mortalité chez les patients atteints de Covid-19.</li> </ul>
<b>Powers et al.</b>	2020	HHS Public Access	USA	Européenne, asiatique et nord- américaine	5813	Hommes Et femmes	32402721	27/01/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ L'absence <i>d'acute infarcts in multiple cerebral circulations (AIMCC) on diffusion-weighted imaging (WI)</i> n'a pratiquement aucune valeur clinique.</li> <li>○ Les patients avec DWI AIMCC classés comme occlusion des petits vaisseaux et ce montrent que l'absence de mise en aveugle n'a pas exercé d'effet majeur sur la classification des sous-types.</li> </ul>

									<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Il n'y a pas d'association entre l'AIMCC et la détection ultérieure d'une fibrillation auriculaire occulte.</li> <li>○ La précision du diagnostic est insuffisante pour exclure en toute confiance les sous-types d'AVC toast ce grâce à un test négatif ou pour utiliser un test positif comme indicateur d'une probabilité significativement accrue d'identifier des lésions cardiogéniques sous-jacentes.</li> </ul>
<b>Li et al.</b>	2021	Plos One	Chine	Chinoise	21060	Hommes	33939733	December 2019 à Février 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Une association potentielle est notée entre ces facteurs et des maladies (Age, obésité, antécédents de tabagisme, hypertension, diabète, malignité, maladie coronarienne, hypertension, maladie hépatique chronique, BPCO ou CKD) et le risque de Covid-19 sévère en utilisant les salles d'opération. Par rapport aux patients ayant une maladie non sévère.</li> <li>○ Certaines autres complications telles que l'infection secondaire, l'arythmie et les traumatismes cardiaques augmentent également potentiellement la gravité du Covid-19.</li> </ul>
<b>Lo et al.</b>	2020	Journal Of The American Heart Association	UK	Nord-américaine, - européenne,	3 60 1192	Femmes	32578465	2019 à 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le risque de complications cardiovasculaires est associé à une grossesse affectée par la GH (gestational hypertension)</li> </ul>

				taiwanaise, australienne					○ L'hypertension gestationnelle est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire globale, de maladie coronarienne, et d'insuffisance cardiaque.
<b>Miller et al.</b>	2020	Systematic Review And Meta-Analysis	USA	Chinese	1832	Homme/ femme	33019426	16/12/2019 à 23/02/2020	○ Le diabète sucré est associé à un taux de mortalité plus élevé chez les patients présentant des symptômes du Covid-19 .

## Discussion

L'ensemble des études sélectionnées pour le présent travail signale la relation entre les infections virales et le risque d'athérosclérose et de syndrome coronarien aigu chez l'adulte.

Les conclusions de **De siqueira et al. (2020)** révèlent que l'obésité chez l'adulte est susceptible d'une pertinence clinique plus grave et d'une pneumonie sévère. **Sales-peres et al. (2020)** ont démontré qu'il existe une association entre l'obésité, le sexe masculin et les complications graves chez les patients Covid-19. Selon les travaux de **Du et al. (2020)**, les patients avec un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus ont un risque significativement accru de décès lié à la Covid-19 (95 %). Toutes les études sélectionnées pour ce travail indiquent la nécessité de gérer les infections à coronavirus et athérosclérotiques chez les adultes, en particulier les patients obèses. Les résultats obtenus dans notre étude indiquent que 67% des personnes obèses atteintes du Covid-19 avec un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> souffrent de maladies sous-jacentes, telles que des maladies pulmonaires chroniques, y compris l'asthme, des problèmes cardiaques, ou le diabète. Il existe des similitudes avec les résultats de l'étude menée par **Dietz & Burgoa (2020)**.

**Cai et al. (2020)** ont également découvert que l'obésité chez les hommes augmente considérablement le risque de maladies graves par rapport aux femmes. Les patients obèses sont plus susceptibles de développer des maladies plus graves que les patients de poids normal.

**Kunutsor et al. (2020)** ont rapporté que l'incidence des complications thromboemboliques chez les patients Covid-19 est très élevée, ce qui semble être causé par la maladie thromboembolique veineuse, qui présente un risque plus élevé que les complications thromboemboliques artérielles. De même, **Dominique et al. (2021)** soutiennent affirment que l'infection à la Covid-19 s'accompagne d'un risque accru de thrombose veineuse et de thrombose artérielle et microvasculaire.

**Lo et al. (2020)**, en discutant avec des femmes enceintes ordinaires, ont conclu que l'hypertension pendant la grossesse est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire globale, de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque. Cela confirme

l'opinion d'**Helia Robert-Ebadi & Righini (2011)**, selon laquelle la maladie thromboembolique veineuse est toujours la principale cause de décès maternel dans les pays occidentaux.

Les conclusions des **Miller et al. (2020)** ont montré que le diabète sucré est associé à un taux de mortalité plus élevé chez les patients présentant des symptômes du Covid-19. D'après une autre recherche de **Singh et al. (2020)**, le diabète est associé à une incidence et à une gravité accrue de la Covid-19. Il existe des preuves expérimentales de l'effet du diabète sur l'entrée virale dans la cellule et la réponse inflammatoire à l'infection. Il est important de contrôler la glycémie chez les patients infectés avec Covid-19.

Les résultats de **Powers et al. (2020)** suggèrent que la précision du diagnostic n'est pas suffisante pour exclure en toute confiance les sous-types d'AVC par des tests négatifs, ou utiliser des tests positifs comme indicateur d'une probabilité significativement accrue d'identifier des lésions sous-cardiogéniques. Sur la base d'autres recherches menées par **Zieda et al. (2021)**, il a été convenu que les accidents vasculaires cérébraux chez les patients Covid-19 semblent généralement être plus graves que les accidents vasculaires cérébraux chez les personnes non infectées par le SRAS CoV-2.

**Martha et al. (2021)** ont suggéré que la diminution du « *tricuspid annular plane systolic excursion* » (TAPSE) était associée à une mortalité accrue chez les patients atteints de la Covid-19. **Li et al. (2021)** confirment que l'altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche (VG) et une fonction RV altérées, tandis que la plupart des patients ont une fonction systolique VG normale. Il est important de noter que les paramètres de la fonction RV sont prédictifs d'une mortalité plus élevée.

**Li et al. (2021)** ont conclu que ces facteurs et maladies (âge, obésité, antécédents de tabagisme, hypertension, diabète, malignité, maladie coronarienne, hypertension, maladie hépatique chronique, MPOC ou MRC) sont liés à la Covid-19. Il existe un risque sérieux de Covid-19 lors de l'utilisation du bloc opératoire. Par rapport aux patients non gravement malades. Certaines autres complications, telles que les infections secondaires, les arythmies et les traumatismes cardiaques, peuvent également augmenter la gravité du Covid-19.

---

## *Conclusion*

---

## Conclusion

La pandémie de COVID-19 est une urgence sanitaire sans précédent provoquant mortalité et maladie dans le monde. Bien qu'affectant principalement les poumons, le virus SARS-CoV2 affecte également le système cardiovasculaire entraînant de graves complications tels l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou l'artérite oblitérante des membres inférieurs. L'athérosclérose et ses facteurs associés (l'obésité, le diabète et l'hypertension...) constituent l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire en empêchant des organes vitaux tels que le cœur et le cerveau de fonctionner correctement. Plusieurs études scientifiques ont tenté d'expliquer les corrélations possibles entre la COVID-19 et l'athérosclérose.

La COVID-19 est associée à un risque plus élevé de thrombose veineuse, mais aussi artérielle et micro vasculaire. Une inflammation marquée dans les formes sévères est associée à une augmentation du taux de D-dimères, ce qui pourrait être un indicateur du risque thrombotique.

De plus, la COVID-19 entraîne une maladie de l'endothélium vasculaire par une invasion directe des cellules endothéliales et un état pro thrombotique secondaire à l'intense réaction inflammatoire.

Les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire et les diabétiques sont plus à risque de développer une infection et d'évoluer vers une forme sévère, grave, critique et mortelle de la maladie. Sur la base des résultats des recherches actuellement publiées, il semble important de discuter des manifestations et des caractéristiques des lésions myocardiques induites par le COVID-19 et de son impact sur le pronostic des patients qui nécessitent une attention particulière.

## Les references bibliographiques

### • A

- Amorim Dos Santos, J.; Normando, A.G.C.; Carvalho da Silva, R.L.; Acevedo, A.C.; De Luca Canto, G.; Sugaya, N.; Santos-Silva, A.R.; Guerra, E.N.S. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. J. Dent. Res. 2020, in press.
- Anne-Sophie Fourchtein Vienne. Les marqueurs biologiques de l'athérosclérose. Sciences pharmaceutiques. 1994
- Anonyme Cour de Cytologie, les virus, Dr Belarbi-Amar N, Université Oran1 Ahmed Benbella.
- Anonyme Marine HANSE "RÔLE DU RÉCEPTEUR AUX LIPOPROTÉINES, LSR, DANS LA RÉGULATION DU TRANSPORT ET DE LA DISTRIBUTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES "INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, 2011.
- Anonyme VIROLOGIE Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie Université Pierre et Marie Curie – Sorbonne Universités 2016/2017.
- Anonyme, Virologie cours magistraux et enseignements dirigés, Faculté de médecine Pierre & Marie Curie, 2017.

- Atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92 :3893–7
- Austrup F, Vestweber D, Borges E, et al. P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. Nature 1997

### • B

- B. Guery\*, S. Alfandari\*, O. Leroy\*, H. Georges\*, T. D'escrivan\*, E. Kipnis\*, Y. Mouton°, Y. Yazdanpanah "Infections en ligne" 2003 ;3 :1-9.
- B. Guery\*, S. Alfandari\*, O. Leroy\*, H. Georges\*, T. D'escrivan\*, E. Kipnis\*, Y. Mouton°, Y. Yazdanpanah "Infections en ligne" 2003 ;3 :1-9.
- Boustani F, L'essentiel en cardiologie, Sauramps Médical 2017, p391-433
- Bruneval P. Structure de la paroi artérielle normale : notions pratiques.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. N Engl J Med 2002; 347 : 5–12.

### • C

- CHELLI. A, 2013, Chapitre III: les virus, In : Cours de biologie cellulaire, Faculté de Cheng Y, Luo R, Wang K, Meng Z, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients [eprint]. MedRxiv 2020.
- Clément Sanchez. Athérosclérose : pathologies associées, prévention et traitements . Sciences pharmaceutiques. 2017.
- Coffin, 1992. LES VIRUS ÉMERGENTS | Jean-François Saluzzo, Pierre Vidal, Jean-Paul Gonzalez
- Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014, Hosani FA, Keating MK, Gerber SI, Jones TL, Metcalfe MG, et al. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014 COVID-19 :

impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 20. *AnCardiolAngeiol* (Paris) (20), <https://doi.org/10.16/j.ancrd.20.401>

- Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 : 5134–8

- Cutaneous manifestations in COVID19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20 Mar 26 Rous P. (1911). A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from tumor cells. *J Exp Med*, 13: 397-9 Silverman, R. & Sarvetnick, N. (2005). RNase L and double-stranded RNA-dependent protein kinase

#### • D

- Delamare C, Fafi – Kremer S, Finance Ch, Fourcy S, Gantzer Ch, Gérard A, Gut J, Herbein G, Nakouné E, Rihn B, Sakanga O et Keller S, Précis de virologie humaine, 1<sup>er</sup> partie Virologie médicale générale, 2012, Edition Wolters Kluwer France, Page 6-11 et 14-26.

- Delauger, 2004 professeur de virologie à l'Université Paris Diderot, cours physiopathologie des infections virales

#### • E

- Emery SL, Erdman DD, Bowen MD, Newton BR, Winchell JM, Meyer RF, et al. Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction Assay for SARS-associated Coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004 exert complementary roles in islet cell defense during coxsackievirus infection. *J Immunol* 174,1171–1177.

- Emmerich J, *Maladie des vaisseaux*, Collection intermed, 1998, p113-114.

- Emmerich J., Bruneval P. (2000). *L'athérosclérose*. Éditions John Libbey Eurotext, 143 pages.

#### • F

- Fenner F, Henderson DA, Arita I, Ježek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication, World Health Organization, Geneva, 1988, pp 1460. (référence UCL : 10066479, localisation : bibliothèque de médecine).

#### • G

- G. Kausche, P. Ankuch, H. Ruska 1939 invention du microscope électronique et visualisation directe de virus (mosaïque du tabac)

- George Thanassoulis , MD, MSc, McGill University; Mehdi Afshar , MD, University of Toronto juil. 2019 <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose>

- Glass, CK & Witztum, JL. (2001). Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*, 104, 503-516.

- Gotto, A. and Pownall, H. (2003). *Manual of Lipids Disorders: Reducing the Risk for Coronary Heart Disease*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Grzegorzowska, Oliwia; Lorkowski, Jacek (2020). Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes and COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3746–. doi:10.3390/jcm9113746

#### • H

- H Akoudad; H Benamer (2004). *Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde*. , 1(1), 49–67. doi:10.1016/j.emcaa.2003.12.003

- Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001.
- Hansson, GK, Robertson, AK & Soderberg-Naucler, C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*, 1, 297-329.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506. [CrossRef]
- Huraux, Jean-Marie, Nicolas, Jean-Claude, Agut, Henri, Livre : *Traité de virologie médicale (Français) Relié* – 28 juillet 2003.
- **J**
- Jean A, Quach C, Yung A, Semret M. Severity and Outcome Associated With Human Coronavirus OC43 Infections Among Children: *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:325–9.
- Jeffreys AJ, Tamaki K, MacLeod A, et al. Complex gene conversion events in germline mutation at human minisatellites. *Nat Genet* 1994; 6 : 136–45.
- Jouan M MSc. 2004. Conception et réalisation d’une structure synthétique mécano compatible pour le remplacement ou la régénération du tissu vasculaire. *Génie des mines de la métallurgie et des matériaux*. Université Laval. Québec.
- **K**
- Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95 : 1262–70.
- **L**
- Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001
- Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001
- Lechien Jerome R., ChiesaEstomba Carlos MDe Siatidaniele R. Olfactory and gustatory dysfunction as a clinical presentation of mild to moderate forms of the coronavirus disease (COVID 19), *European Archives of Oto-RhinoLaryngology* 2020.
- Leoni J. (2001). *Physiopathologie de l’athérosclérose - Mécanismes et prévention de l’athérombose*. Thèse de doctorat, Diplôme d’État de Docteur en Pharmacie. Université de Franche-Comté
- LES VIRUS ÉMERGENTS | Jean-François Saluzzo, Pierre Vidal, Jean-Paul Gonzalez
- Li Z., Bacqueville D., Bonnet J., Breton –Douillon M. (2003). Cellules musculaires lisses vasculaires. In : Toussaint JF., Jacob MP., Lagrost L., Chapman J. *L’athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques*. Éditions Masson.
- Libby P. (2003). «Vascular Biology of Atherosclerosis: Overview and State of the Art». *American Journal of Cardiology*, tome 91(suppl) , pages 3A–6A.
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995

- Livre : Traité de virologie médicale (Français) Relié – 28 juillet 2003 Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 41.

- Lusa, Aldons J. (2000). . *Nature*, 407(6801), 233–241.

- **M**

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* juill 2013;34(28):2159- 219.

- MurhlaKashongwe et al."Manifestaions clinques dl'infectionàCornavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) "An. frMed., vol13, n°Juin 2020.

- **N**

- Nadine Hanna, Béatrice Parfait, Dominique Vidaud et Michel Vidaud. (2005). Mécanismes et conséquences des mutations. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 969–980

- Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100 : 2680–90.

- Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106 : 2894–900.

- Nathalie Kina,\*, Astrid Vabret". Les infections à coronavirus humains" *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - DÉCEMBRE 2016 - N°487* ,p25-33

- *Nature reviews cardiology*, 2020-05, Vol.17 (5), p.259-260

- Nicoletti A, Caligiuri G, Tornberg I, Kodama T, Stemme S, Hansson GK. The macrophage scavenger receptor type A directs modified proteins to antigen presentation. *Eur J Immunol* 1999; 29 : 512–21.

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* janv 2007;45 Suppl S:S5-67.

- **P**

- Pasteur L, Chamberland C, Roux E. (1884). Physiologie expérimentale : nouvelle communication sur la rage. *C. R. Acad. Sci.*98 : 457-63

- Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne* 2020 Quantitative analysis of viral RNA kinetics in coxsackievirus B3-induced murine.

- **R**

- Racaniello V. & Howley, P. M. (2007). Picornaviridae: the viruses and their replication. In *Fields.VIROLOGY*,5<sup>th</sup> edn..pp.pp795-838.Philadelphia: Racaniello V.

- **S**

- Saoudi A, Simmonds S, Huitinga I, Mason D. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis in rats by targeting autoantigen to B cells : evidence that the protective

mechanism depends on changes in the cytokine response and migratory properties of the autoantigen-specific T cells. *J Exp Med* 1995

- Schiavone, M.; Gobbi, C.; Biondi-Zoccai, G.; D'Ascenzo, F.; Palazzuoli, A.; Gasperetti, A.; Mitacchione, G.; Viecca, M.; Galli, M.; Fedele, F.; et al. Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1683. [CrossRef] [PubMed].

- Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 : 3893–7

#### • T

- Taylor-Robinson AW, Phillips RS. B cells are required for the switch from Th1- to Th2-regulated immune responses to *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection. *Infect Immun* 1994

- Temin HM, Mizutani S. (1970). RNA-dependant DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*, 226 : 1211-1213.(bibliothèques UCL : bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes) Baltimore D. (1970). RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumourviruses. *Nature*,226 :1209-11. (bibliothèques UCL : bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes)

- The Lancet 2013 herve. j.a. fleury, fleury.h, 2009, virologie humaine, édition elseviermasson, amazonfrance, p : 107. humanminisatellites. *Nat Genet* 1994; 6 : 136–45.

- Toussaint JF, Jacob MP, Lagrost L, Chapman J. L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques. Editions Masson, 2003.

#### • V

- Vabret et al ".coronavirus humains (HCoV)" *Pathologie Biologie* 57 (2009) 149–160

- Varela-Calvino, R., Skowera, A., Arif, S. & Peakman, M. (2004). Identification of a naturally processed cytotoxic CD8 T-cell epitope of coxsackievirus B4, presented by HLA-A2.1 and located in *Virologie médicale / A. Mammette. ; Mammette, A. ; ; Lyon : Presses Universitaires de Lyon ; DL 2002 .*

- VIROLOGY, 5th edn., pp. pp795–838. Philadelphia: Racaniello V.

- Vital JM "UE5 Organisation des appareils et systèmes: complément anatomique", édition 2011 Bergeret, p73-78

#### • W

- Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, 323, 1061–1069. [CrossRef]

- Watson JD. The double helix. A personal account of the discovery of the structure of DNA, New American Library, New-York, 1968 (référence UCL: 500087107, localisation: bibliothèque des sciences exactes).

#### • Y

- Yang, J.; Zheng, Y.; Gou, X.; Pu, K.; Chen, Z.; Guo, Q.; Ji, R.; Wang, H.; Wang, Y.; Zhou, Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, 94, 91–95.

- **Z**

- Zheng, Ying-Ying ; Ma, Yi-Tong ; Zhang, Jin-Ying ; Xie, Xiang
- Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020, 579, 270–273.[CrossRef] [PubMed]
- LES SITE WEB
- [e](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/7354-diabete-cardiovasculaire-danger.htm)https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/7354-diabete-cardiovasculaire-danger.htm
- [e](https://www.news-medical.net/health/Diagnosing-Atherosclerosis-(French).aspx)URL:https://www.news-medical.net/health/Diagnosing-Atherosclerosis (French).aspx
- [e](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/7354-diabete-cardiovasculaire-danger.htm) https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/7354-diabete-cardiovasculaire-danger.htm
- [e](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques) https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques
- [e](http://biochimej.univangers.fr/Page2/TexteTD/5TDBioCellL1/1TDComparProEucar/3Figures/3InfectionVirale/1InfectionBacVirus.htm#Portail)http://biochimej.univangers.fr/Page2/TexteTD/5TDBioCellL1/1TDComparProEucar/3Figures/3InfectionVirale/1InfectionBacVirus.htm#Portail
- [e](https://books.openedition.org/irdeditions/3361?lang=fr) https://books.openedition.org/irdeditions/3361?lang=fr
- [e](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5628/MS_2005_11_969.html#R17) https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5628/MS\_2005\_11\_969.html#R17
- [e](https://www.scistyle.com)Thomas Spletstoesser (www.scistyle.com ), CC BY-SA 4.0.