

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement le :

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Les anticorps anti phospholipides chez les sujets vaccinés contre la COVID-19

Réalisé par :

- KERRACHE Hamza
- ZAROUTA Mohamed Yacine
- FLITI Mohamed Oualid

Encadré par :

- Pr. BOUDJELLA.M.L

Devant le Jury:

- | | |
|--|---------------------------------|
| - Président (e) : Dr. CHERGUE LAIN Khaled | Maitre assistant en Immunologie |
| - Examinatrice : Dr. KERRACHE Rabéa | Assistante en Immunologie |
| - Examinatrice : Dr. SALAH Khadidja | Assistante en Immunologie |

Remerciement

A Monsieur BOUDJELLA Mohamed Lotfi ,

Professeur en Immunologie et Chef d'unité d'immunologie CHU Blida

Vous nous avez fait l'honneur de superviser ce travail. Merci beaucoup pour votre implication, votre disponibilité et votre sympathie. Merci pour tous les efforts que vous avez fournis pour la réalisation de ce mémoire. Nous espérons que votre confiance que vous nous accordez et que ce mémoire est à la hauteur de vos espérances.

Docteur CHERGUELAIN KHALED

Maitre assistant en Immunologie, CHU de Blida

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre mémoire.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Docteur KERRACHE Rabéa

Assistante en Immunologie, EPH Touggourt

Nous vous remercions pour l'intérêt porté à ce travail en acceptant de l'examiner. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre plus profond respect.

A Docteur SALAH Khadidja

Assistante en Immunologie, EPH Biskra Bachir Bennacer

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre mémoire. Nous en sommes très honorés. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Dédicace

Ce travail est le fruit de plusieurs années d'efforts et de sacrifice ; je le dédie spécialement :

A ma mère :

Aucune dédicace ne saurait exprimée tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

A la mémoire de mon père :

J'ai tant aimé qu'il soie présent espérant lui rendre fière de moi. Que Dieu l'accueille en son vaste paradis.

A mes frères et sœurs :

Qui m'avait toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études .L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et que vous réussirez dans votre vie.

A tous mes amis : de Miliانا HADBI, NASRO, WAHID, les deux HAFSSAWI, HAMADA, BILLAL et de l'université Blida BADRO, HAKOU , BAMAARA, ABDELKADER, RUSSI, MAHDI, HICHAM et tout la promotions 2016.

A tous mes amis du club PHARMACUM merci pour les bons moments passés ensemble.

A mes chères trinôme OUALID et YACINE et leurs familles.

KERRACHE HAMZA

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quelques soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

ELLAH, le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

A mon adorable mère, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux.

A mon cher père, l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.

A mes chères sœurs, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A ma grand-mère, mes oncles et mes tantes, Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A tous les cousins, les voisins et les amis Badro, Hamza, Ilyes, Yassin, Abd el Kader, Abd el hak, Wail, Walid, Mohamed, Raouf, Fedjeri et Youcef et ma promo 2016 , que j'ai connu jusqu'à maintenant. Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

A mon trinôme HAMZA et YACINE pour leurs soutiens moraux, leurs patiences et leurs compréhensions tout au long de ce projet.

A tous les membres du club PHARMACUM, merci pour vos efforts et votre sérieux, merci pour vos contributions.

FLITI OUALID

Dédicace

Aux être les plus chères au monde à qui je souhaite une très longue vie et que dieu les protèges. Mes chers parents en témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude envers leurs sacrifices.

Ma mère qui n'a cessé de me témoigner tendresse amour et **mon père** qui grâce à son affection et son soutien je lui présente mes remerciements, on espère qu'un jour nous pourrons leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour nous.

C'est un moment de plaisir pour dédier ce travail

À ma sœur et mon petit frère Youcef qui ont remplie ma vie de joie de bonheur et de tendresse.

À tous les membres de ma famille.

A mes cousins voisins proches et amis et toute la promo 2016 qui occupent une place dans mon cœur.

A mes professeurs pour la qualité d'enseignement tout au long de ces 6 années passées à l'université de Blida.

A mon trinôme HAMZA et OUALID pour leurs patience et compréhension tout au long de ce travail.

A tous les membres du club PHARMACUM qui j'ai vécu avec eux des moments inoubliables.

À tous qui ont participé à ma réussite merci beaucoup pour votre encouragement.

ZAROUTA YACINE

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	IV
LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES ABREVIATIONS.....	VI
INTRODUCTION GENERALE	1
REVUE DE LA LITTERATURE	
I.HISTORIQUE.....	3
II. EPIDEMIOLOGIE.....	4
III. LE VIRUS SARS –CoV-2.....	6
III.1. Structure et génome.....	6
III.2. Contamination et cycle cellulaire.....	7
IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
IV.1. Réponse du système immunitaire.....	9
IV.1.1. La réponse immunitaire innée.....	9
IV.1.1.1. La reconnaissance antigénique.....	9
IV.1.1.2. Rôle de l'INF type I.....	9
IV.1.1.3. Activation des Cellules de l'immunité innée.....	10
IV.1.1.4. Activation du système du complément.....	11
IV.1.1.5. Echappement à la réponse immunitaire innée.....	11
IV.1.2. Réponse Immunitaire adaptative.....	12
IV.1.2.1. La réponse à médiation cellulaire.....	12
IV.1.2.2. La réponse à médiation humorale.....	13
IV.1. 3. Conséquence de l'activation de la réponse immunitaire.....	14
IV.2. Tropicité viscérale.....	15
IV.3. Rupture de tolérance et autoanticorps au cours du COVID-19.....	15
IV.4.Mécanismes des manifestations pro thrombotiques.....	19
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES AU COURS DU COVID-19.....	22
V.1. Les différentes classes de la présentation clinique du COVID-19.....	22
V.2. Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).....	23
V.3. Manifestations extra pulmonaires.....	24
V.4. Symptômes persistants après COVID-19 aigu	25
V.5. Manifestations auto immunes associées au SARS COV2.....	25
V.5.1. Syndrome des anti phospholipides.....	26

V.5.2. Thrombocytopénie auto-immune et anémie hémolytique.....	28
V.5.3. Vascularite.....	28
V.5.4. Myosite.....	28
V.5.5. Lupus érythémateux disséminé.....	29
V.5.6. Syndrom de Sjögren.....	29
V.5.7. Syndrome de Guillain barré (SGB).....	29
V.6. COVID-19 et maladies auto-immunes préexistantes.....	29
VI. OUTILS DIAGNOSTIC DU COVID-19	30
VI.1. Méthodes moléculaires : RT-PCR.....	30
VI.2. Les tests sérologiques.....	31
VI.3. Détection des antigènes viraux	32
VI.4. L'imagerie thoracique.....	33
VI.5. Examens complémentaires.....	33
VII. TRAITEMENT.....	34
VII.1. Rôle des agents antiviraux.....	35
VII.1.1. Le lopinavir et le ritonavir.....	35
VII.1.2. L'hydroxychloroquine et la chloroquine.....	35
VII.1.3. Le remdesivir.....	35
VII.2. Les agents immunomodulateurs.....	36
VII.2.1. Les corticostéroïdes.....	36
VII.2.2. Le tocilizumab.....	36
VII.2.3. L'interféron.....	36
VII.2.4. Ciblage d'autres cytokines.....	36
VII.3. Anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2.....	36
VII.4. Agents prophylactiques.....	37
VIII. VACCINATION COVID-19.....	37
VIII.1 Immunité anti-vaccinale	37
VIII.1.1 La voie d'administration des vaccins	37
VIII.1.2 Mécanisme de la réponse immunitaire anti vaccinale	40
VIII.2. Types de vaccins contre le covid-19	41
VIII.2.1. Vaccins à base d'acide nucléique	41
VIII.2.2. Vaccins à vecteur viral	43
VIII.2.3. Vaccins à virus entier	43
VIII.2.4. Vaccins à base de protéines	44

VIII.3. Efficacité du vaccin	45
VIII.4. Vaccin COVID-19 et autoimmunité.....	46
VIII.4.1. Vaccins COVID-19 et anticorps antiphospholipides	46
VIII.4.2. Thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin	49
VIII.4.3. Purpura thrombopénique immunologique	50
VIII.4.4. Le syndrome de Guillain Barré	50
VIII.4.5. Maladies hépatiques auto-immunes	50
VIII.4.6. Autres manifestations auto-immunes	51
OBJECTIFS DU MEMOIRE	52
PARTIE PRATIQUE	
I. PATIENTS ET METHODES	53
I.1. Type, lieu et période d'étude	53
I.2. Population	53
I.3. Recueil des données	54
I.4. Matériels et méthodes	57
I.5. Technique de dosage	57
II. RESULTATS	59
II.1. Caractéristiques des populations étudiées	59
II.1.1. Population 01 (patients atteints de COVID 19)	59
II.1.2. Population 02 (sujets vaccinés contre la COVID 19)	62
II.1.3. Population 03 (témoins sains)	64
II.2. Profil auto-immun des patients	64
II.3. Comparaison entre les patients aPL positifs et aPL négatifs chez la Population 01 (patients atteints de COVID 19)	67
II.4. Comparaison entre les 03 populations étudiées	69
III. DISCUSSION.....	73
CONCLUSION.....	81
LISTE DES REFERENCES	83
ANNEXES.....	99

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Classification des sept coronavirus humains et année de leur identification.

Tableau 2 : Liste des maladies auto-immunes décrites avec COVID-19.

Tableau 3 : Similitudes cliniques entre le SAPL catastrophique et la maladie COVID-19

Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge :

Tableau 5: Répartition des patients selon les services et les outils diagnostic

Tableau 6: Répartition des patients selon les facteurs de comorbidités

Tableau 7: Répartition des patients selon les manifestations cliniques

Tableau 8: Répartition des sujets vaccinés en fonction de l'âge et du sexe :

Tableau 9: Répartition des sujets vaccinés en fonction des antécédents de pathologies

Tableau 10: Répartition des sujets vaccinés en fonction des antécédents d'infection COVID-19

Tableau 11: Répartition des sujets vaccinés en fonction des manifestations cliniques post vaccination

Tableau 12: Répartition des Témoins sains en fonction de l'âge et du sexe :

Tableau 13 : Fréquence des aPL dans la Population 01 (patients atteints de COVID 19)

Tableau 14 : Fréquence des aPL dans la Population 02 (sujets vaccinés contre la COVID 19)

Tableau 15 : Fréquence des aPL dans la Population 03 (Témoins sains) :

Tableau 16 : Comparaison entre les patients aPL positifs et négatifs chez la Population 01 (patients atteints de COVID 19)

Tableau 17 : Comparaison des 03 populations en fonction de l'âge

Tableau 18 : Comparaison des 03 populations en fonction du sexe

Tableau 19 : Comparaison des 03 populations en fonction des antécédents

Tableau 20 : Comparaison des 03 populations en fonction des APL

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Phylogénie et structure du SARS-CoV-2.

Figure 2 : Réplication du SARS-CoV-2.

Figure 3 : Interactions SARS COV-2 et réponse immunitaire Innée

Figure 5 : Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19.

Figure 6 : Mécanismes proposés de la physiopathologie des aPL dans la maladie COVID-19

Figure 4 : Les auto-anticorps liés à l'infection par le SRAS-CoV-2 et les maladies auto-immunes associées.

Figure 7 : Signes et symptômes d'une suspicion de maladie systémique immunitaire chez les patients atteints de COVID-19.

Figure 8 : Flux de travail schématique des méthodes de diagnostic basées sur la RT-PCR .

Figure 9 : Cibles thérapeutiques potentielles du SARS-CoV-2 (Hu, et al., 2020).

Figure 10. Le système immunitaire respiratoire

Figure 11 . Réponses immunitaires muqueuses et systémiques à l'infection naturelle par des virus respiratoires et à la vaccination

Figure 12. Réponse immunitaire anti vaccinale

Figure 13 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins SARS-CoV-2 à à base d'acide nucléique

Figure 14 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins SARS-CoV-2 à vecteur adénoviral

Figure 15 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins inactivés contre le SRAS-CoV-2

Figure 16 : Une vue schématique du développement du vaccin Novavax COVID-19

Figure 17 . Voies immunothrombotiques hypothétiques déclenchées par vaccins COVID-19

Figure 18 : Représentation schématique des mécanismes induisant une TTIV après la vaccination contre le COVID-19

Figure 19 : Principe de la technique immunoenzymatique ELISA.

Figure 20 : Répartition des patients selon la sévérité de la maladie COVID-19

Figure 21 : Comparaison des 03 populations en fonction de l'âge

LISTE DES ABREVIATIONS :

LISTE DES ABREVIATIONS :

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

ACL : Anticorps anti cardiolipines

B2GPI : Anticorps anti Béta 2 glycoprotéine

CAPS : syndrome des antiphospholipides catastrophique

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CRP : protéine C réactive

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EMA : l'Agence européenne des médicaments

FDA : Food and Drug Administration

HAI : hépatopathies autoimmunes

HCQ : Hydroxychloroquine

HIF : facteur inductible par l'hypoxie

IFN : interferon

IRF3 : Interferon Regulatory Factor 3

IRF9 : Interferon Regulatory Factor 9

ISG : *interferon-stimulated genes*

JAK : Janus kinase

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

MASP2 : Mannan-Binding lectin serine protease 2

MERS : syndrome respiratoire du Moyen-Orient

NET : neutrophil extracellular traps

NF- κ B : facteur nucléaire κ B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PRAC : comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance

PRR : Pattern recognition receptor

PTI : Purpura thrombopénique immunologique

ROS : *reactive oxygen species*

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SAPL : syndrome des antiphospholipides

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

TDM :tomodensitométrie

TLR : Toll Like Receptor

TMPRESS2 : protéase transmembranaire à sérine 2

TNF: Tumor Necrosis Factor

TTI : thrombocytopénie thrombotique immunitaire.

TTIV : thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin

Liste des ANNEXES

ANNEXE I : Fiche de renseignements patients atteints de COVID-19

ANNEXE II : Fiche de renseignements des sujets vaccinés contre le SARS-CoV-2

ANNEXE IV : Facteurs de risque de maladie sévère

ANNEXE III : Symptômes associés à la COVID-19

Introduction

La pandémie actuelle, induite par le SARS-CoV-2, s'était propagée dans de nombreux pays avec environ 536 millions de cas confirmés, dont 6.3 millions de décès jusqu'en février Juin 2022 (**WHO, 2022**). Le syndrome de détresse respiratoire (SDRA) conduisant à une défaillance multiviscérale ainsi que les complications thrombotiques ont été décrit comme la principale cause de mortalité dans la COVID-19 (**Huang et al., 2020**).

Au cours des syndromes auto-inflammatoires et auto-immuns, l'implication de facteurs déclenchant, tels que les virus, entraîne une activation d'une réponse immunitaire innée et acquise aberrante, avec une synthèse accrue de cytokines proinflammatoires chez des individus génétiquement prédisposés (**Caso et al., 2020**). Des preuves cumulatives suggèrent l'implication du SRAS-CoV-2 dans l'induction d'une hyper-stimulation du système immunitaire et une rupture de tolérance, conduisant ainsi à la synthèse d'auto-anticorps. L'hypothèse centrale proposée pour expliquer le développement de ces autos anticorps est le mimétisme moléculaire. Un nombre croissant également de preuves a montré un chevauchement significatif entre les manifestations cliniques sévères au cours du COVID-19 et certaines maladies autoimmunes tel que le SAPL, en particulier sa forme la plus grave le SAPL catastrophique (CAPS). Des rapports d'anticorps antiphospholipides (aPL) dans COVID-19 et leur relation possible avec la thrombose ont émergé (**Tung et al., 2021**).

L'année 2021 a commencé avec l'espoir de vaincre définitivement la pandémie de la maladie COVID-19 avec la mise en place d'un plan mondial de vaccination. Il est possible que le même scénario qui se produit au cours du COVID se produise également suite à l'inoculation parentérale de vaccin anti SARS-CoV-2. Plusieurs mois après l'introduction de la campagne de vaccination de masse contre la COVID-19, des inquiétudes ont été soulevées quant à l'association plausible entre les événements thromboemboliques inattendus et les vaccins contre la COVID-19 (**Huang et al., 2021**).

Les stratégies de vaccination COVID-19 actuellement disponibles comprennent des formulations à base d'ARNm et à base de vecteur adénoviral. Le profil d'innocuité de ces derniers a récemment été revu par le comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), en raison de plusieurs rapports d'événements de coagulation sanguine se développant quelques jours ou semaines après la première ou la deuxième injection du vaccin (**EMAa, 2021**). Le lien reliant les vaccins COVID-19 aux événements thrombotiques n'est cependant pas clair, bien qu'un mécanisme à médiation immunitaire, semblable à ce qui se passe dans le SAPL, pourrait être une

possibilité. De plus, la majorité des personnes vaccinées ayant développé des troubles sévères de la coagulation étaient des jeunes femmes, qui représentent également la population cible du SAPL (EMAb, 2021) (Papadakis et al., 2016).

Dans la présente étude, nous avons fait une comparaison de la fréquence des aPL évaluée chez trois groupes : patients atteints de COVID, sujets vaccinés contre le SARS-CoV-2 et des témoins sains et leurs éventuelles associations avec la sévérité de la clinique et l'apparition des événements thromboemboliques.

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

I. HISTORIQUE :

Les coronavirus humains ont été signalés pour la première fois au milieu des années 1960 lorsque deux espèces ont été isolées chez des personnes atteintes du rhume. Sept (07) types différents de coronavirus ont été identifiés depuis chez l'homme (**urRehman et al., 2020**). Les trois (03) souches de coronavirus hautement transmissibles et pathogènes sont apparues chez l'homme au début du 21^e siècle : le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) (**Cui et al.,2019**)(**Yang et al., 2020**)(**urRehman et al., 2020**).

En 2002, le SARS-CoV a fait des ravages dans le monde. Il est apparu pour la première fois en tant qu'agent pathogène humain dans la province du Guangdong, dans le sud de la Chine la même année et s'est propagé à 32 pays ou régions différents entre novembre 2002 et août 2003. Le SARS-CoV a provoqué un syndrome respiratoire aigu sévère et est devenu une maladie hautement pandémique. Il a causé un total de 8422 cas probables de SARS et 919 décès avec taux de létalité à 11% (**Yang et al.,2020**)(**urRehman et al., 2020**).

Les mécanismes pathogènes du SARS comprennent les effets cytopathogènes viraux directs, le dérèglement des cytokines/chimiokines, la réponse immunitaire innée et l'immunogénétique de l'hôte. Plusieurs études ont suggéré que l'auto-immunité pourrait également être impliquée dans la pathogenèse du SARS. Au cours de la phase aiguë de la maladie, des auto-anticorps IgM et IgG contre les antigènes cytoplasmiques des pneumocytes ont été détectés dans le sérum de 36 patients chinois atteints du SARS. Plusieurs autres autoanticorps ont été détecté par la suite tels que les autoanticorps anti cellule épithéliale des poumons, anti cellules endothéliales, anti-annexine A2 et anti endonucléase LIN1 humaine (**Salle, Valéry et al., 2021**).

Le MERS-CoV est apparue en juin 2012 chez un patient de sexe masculin décédé d'une pneumonie aiguë et d'une insuffisance rénale en Arabie saoudite. L'épidémie de MERS-CoV a infecté 2494 personnes voyageant exclusivement à travers le Moyen-Orient et a causé 858 décès avec un taux de létalité plus élevé estimé à 34,4%. (**Yang et al.,2020**)(**urRehman et al., 2020**).

Le SARS-CoV-2 est originaire du Chine. L'apparition du premier cas connu remonte au 8 décembre 2019. Vers la fin de ce dernier mois, plusieurs établissements de santé de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine, ont reporté la présence de 27 patients atteints de pneumonie de cause inconnue. Parmi ces patients hospitalisés, la plupart des cas étaient

épidémiologiquement liés au Huanan Sea food Whole sale Market, un marché humide situé au centre-ville de Wuhan (Hu, Ben, et al.,2020)(urRehman et al., 2020).

L'agent causal de cette maladie émergente a été identifié comme un nouveau bêtacoronavirus (Zhu, Na, et al., 2020)(Wu, Fan, et al., 2020)(Zhou, Peng, et al., 2020). Le nombre de cas confirmés a augmenté rapidement en Chine, avec des milliers de nouveaux cas diagnostiqués quotidiennement. Le 30 janvier, l'OMS a déclaré que l'épidémie du nouveau coronavirus était une urgence de santé publique de portée internationale (Euro surveillance Editorial Team, 2020). Le 11 février, le Comité international de taxonomie des virus a nommé le nouveau coronavirus « SARS-CoV-2» et l'OMS a nommé la maladie «COVID-19» (of the International, 2020).

Les premiers cas hors de Chine ont été identifiés en Thaïlande et au Japon les 13 et 16 janvier 2020, respectivement. Le 25 janvier, le virus avait été détecté dans d'autres parties du monde, notamment à Hong Kong, Macao, Australie, Malaisie, Singapour, France et Japon. Au 3 février, le nombre de pays touchés par le virus était de 24 et dépassait 213 le 13 avril (Wu, et al., 2020) (Parikhani, et al., 2021). Le 11 mars 2020, l'OMS a officiellement qualifié l'épidémie mondiale de COVID-19 de pandémie (Parikhani, et al.,2021) (World HealthOrganization, 2020).

II. EPIDEMIOLOGIE :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), cette pandémie a touché plus de 223 pays et une majorité de ces pays ont utilisé certaines mesures de contrôle des infections, notamment la quarantaine, le verrouillage, l'utilisation générale recommandée ou obligatoire du masque facial et la distanciation sociale dans les espaces publics (Wang, et al.,2021) (Ahmad, et al., 2021).

Au total, plus de 536 millions de cas confirmés et près de 6.3 millions de décès ont été signalés sur la base d'analyses moléculaires qui détectent les acides nucléiques viraux (au 19 Juin 2022) (WHO, 2022). Si l'on considère le nombre de sujets qui étaient relativement asymptomatiques ou avec des symptômes légers et ceux qui pourraient ne pas être testés pour diverses raisons, le nombre total de sujets infectés par le SRAS-CoV-2 est probablement plus élevé (Ahmad, et al., 2021).

Les données concernant les différences entre les sexes dans COVID-19 suggèrent que les patients de sexe masculin sont à risque de développer une maladie grave et une mortalité

accrue due à COVID-19 par rapport aux patients de sexe féminin (Gebhard, et al.,2020) (Jin, Jian-Min, et al., 2020) (Finelli, et al., 2021).

Les personnes de tous âges sont à risque de contracter cette infection et de développer une forme grave. De même l'incidence du COVID-19 chez les enfants de tous âges a été rapportée, bien qu'elle soit moins fréquente et moins grave que les manifestations chez l'adulte (Dong, et al., 2020).

Les patients âgés de ≥ 60 ans et les patients présentant des comorbidités médicales sous-jacentes ont un risque accru de développer une infection COVID-19 sévère (Stokes, et al., 2020). Le facteur de risque sous-jacent le plus courant était l'hypertension (12,8%), suivie du diabète (5,3%) et des maladies cardiovasculaires (4,2%) (Dong, et al., 2020).Le pourcentage de patients COVID-19 nécessitant une hospitalisation était six fois plus élevé chez ceux ayant des conditions médicales préexistantes que ceux sans conditions médicales (45,4% contre 7,6%) sur la base de plusieurs études (Stokes, et al., 2020).

Parmi tous les cas signalés à l'OMS, les symptômes de la maladie ont été déclarés critiques, sévères et légers dans 3%, 15% et 82% des cas, respectivement (Parikhani, et al., 2021). L'estimation actuelle de l'OMS du taux mondial de létalité pour COVID-19 est de 2,2%. Cependant, le taux de létalité est affecté par des facteurs tels que l'âge, les conditions préexistantes sous-jacentes et la gravité de la maladie et varie considérablement d'un pays à l'autre (Cascella, et al., 2021).

En 22 juin 2021, la variante Alpha (B.1.1.7) s'est propagée dans 170 pays, la variante Beta (B.1.351) a été signalée dans 119 pays, la variante Gamma (P.1) a été détectée dans 71 et la variante Delta (B.1.617.2) s'est propagée à 85 pays à travers le monde sur la base de la mise à jour épidémiologique hebdomadaire de l'OMS (Cascella, et al., 2021).

Les États-Unis ont connu le plus grand nombre d'infections au SRAS-CoV-2 et de décès liés au COVID-19, suivis du Brésil et de l'Inde. En fait, COVID-19 était la troisième cause de décès aux États-Unis en 2020 après les cardiopathies et le cancer, avec environ 375 000 décès signalés (Ahmad, et al., 2021).

Au 22 mai 2022, près d'un milliard de personnes dans les pays à faible revenu n'étaient toujours pas vaccinées. Seuls 57 pays ont vacciné 70 % de leur population – presque tous des pays à revenu élevé. Les objectifs des autorités mondiales est de continuer à soutenir tous les pays pour atteindre au plus vite 70 % de couverture vaccinale, dont 100 % des plus de 60 ans ; 100 % des agents de santé ; et 100 % de ceux qui ont des conditions sous-jacentes (WHO, 2022).

III.LE VIRUS SARS – CoV-2 :

III.1. Structure et génome :

Les coronavirus, responsables d’infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres *AlphaCoVs*, *BetaCoVs*, *GammaCoVs* et *DeltaCoVs*(Cui J et Al. 2019). Jusqu’en 2019, six étaient connus comme responsables d’infections humaines: deux *alpha coronavirus* (HCoV-NL63,HCoV-229E) et quatre *beta coronavirus*(HCoV-OC43, HCoV-HKUI,SARS-CoV-1,MERS-CoV).En janvier 2020, le nouveau *beta coronavirus*, le SARS-CoV-2, a été isolé en Chine (Wrapp D et Al. 2020) (Tableau 1).

Tableau 1: Classification des 7 coronavirus humains (Lefevre et al., 2020)

<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>	
HCoV-229E(1966) HCoV-NL63 (2004)	Clade A	HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
	Clade B	SARS-CoV (2003) SARS-CoV-2 (2019)
	Clade C	MERS-CoV (2012)

- Génome :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb (Wu F et Al . 2020). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de *orf1a* et *orf1b*) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale (Wilde AH. 2018). Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires ; la protéine Spike(S), l’Hémagglutinine-Esterase (HE), les protéines de membrane (M) et d’enveloppe (E) , ainsi que la protéine de capsid (N) (Figure 1) (Wu F et Al . 2020).

- Structure du virus :

La nucléocapside hélicoïdale, formée de la protéine de capsid(N) complexée à l’ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, MetE). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur

cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (**Wrapp D et Al 2020**)(Figure2) .

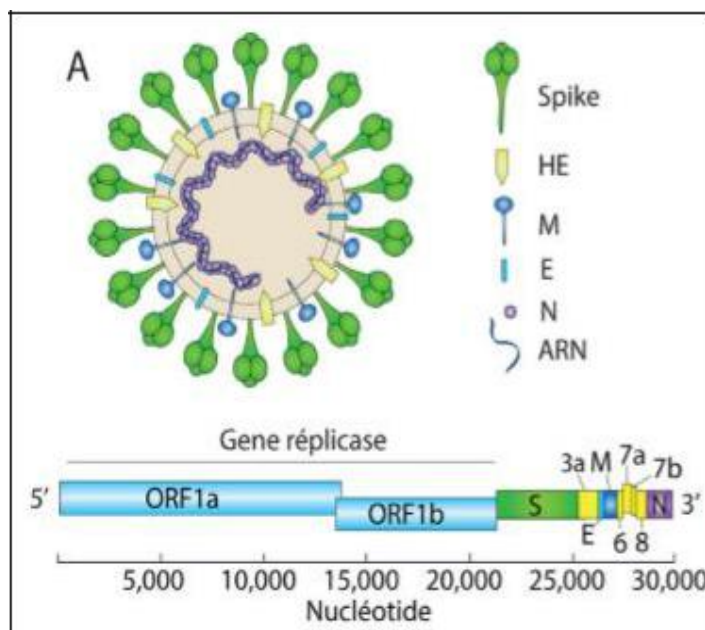


Figure1: Phylogénie et structure du SARS-CoV-2. (**V.Bony et Al . 2020**)

III.2. Contamination et cycle cellulaire :

- Voies de transmission :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires (**van Doremalen N. 2020**). En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Cependant, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés(**Dong L et Al. 2020**).

- Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 ; une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 ; pour infecter la cellule hôte (**Wang Q et Al. 2020**) (**Figure 2**). La liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire (**Wilde AH. 2018**). Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et

d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (**Hoffmann M et Al.2020**)

Dans le cas du SARS-CoV- 2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (**Walls AC et Al. 2020**). De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (**Wang X. 2020**).

- Cycle de réplication :

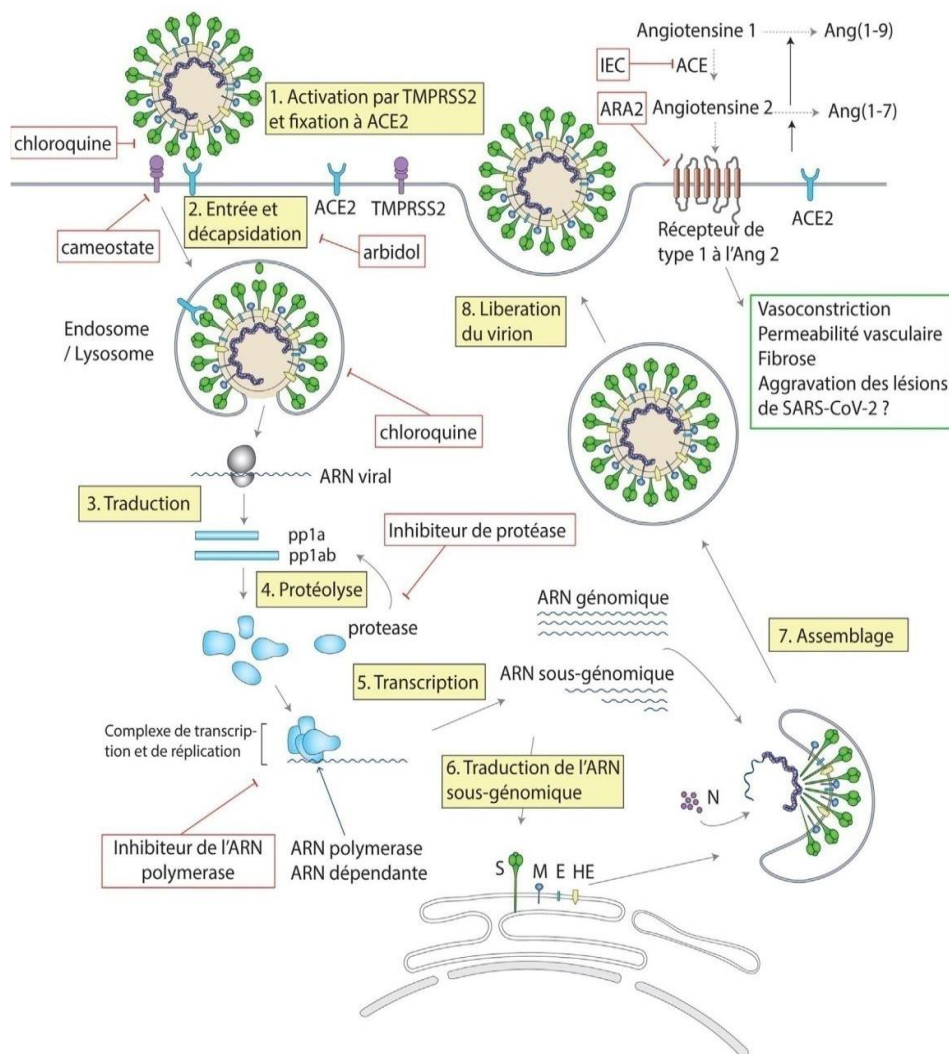


Figure 2 : Réplication du SARS-CoV-2 (V.Bony et Al . 2020)

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de

transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Wilde AH .2018) (Figure 2)

IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

IV.1. Réponse du système immunitaire :

IV.1.1. La réponse immunitaire innée :

IV.1.1.1. La reconnaissance antigénique :

Les cellules immunitaires innées expriment des récepteurs de reconnaissance d'agents pathogènes (PRR) pour détecter les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP)(S. Tartey et Al. 2017). Les virus à ARN, tels que le coronavirus, sont reconnus par des récepteurs d'ARN cytosoliques et endosomaux, y compris RIG-I et TLR (TLR2, TLR3 et TLR7), respectivement. Cette reconnaissance entraîne l'activation des facteurs de transcription, du facteur nucléaire (NF- κ B) et du facteur régulateur 3 de l'interféron (IRF3), conduisant à une translocation dans le noyau et induisant l'expression de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et d'IFN de type I (A. Hosseini et Al. 2020).

IV.1.1.2. Rôle de l'INF type I :

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées. Les IFN de type I via le récepteur IFN α/β (IFNIR) activent la voie de signalisation JAK, transducteur de signal et activateur de la transcription (STAT). Lors de la signalisation IFNIR, JAK1 et TYK2 phosphorylent les molécules STAT1 et STAT2, qui forment un complexe avec le IRF 9. Ces complexes ont été introduits dans le noyau pour stimuler la transcription de gènes stimulés par l'IFN (ISG) et par la suite l'expression de protéines antivirales. Un certain nombre de produits ISG, y compris les protéines transmembranaires induites par l'IFN 1, 2 et 3, restreignent l'infection médiée par le SRAS-CoV(A. Hosseini et Al. 2020) (Figure 3).

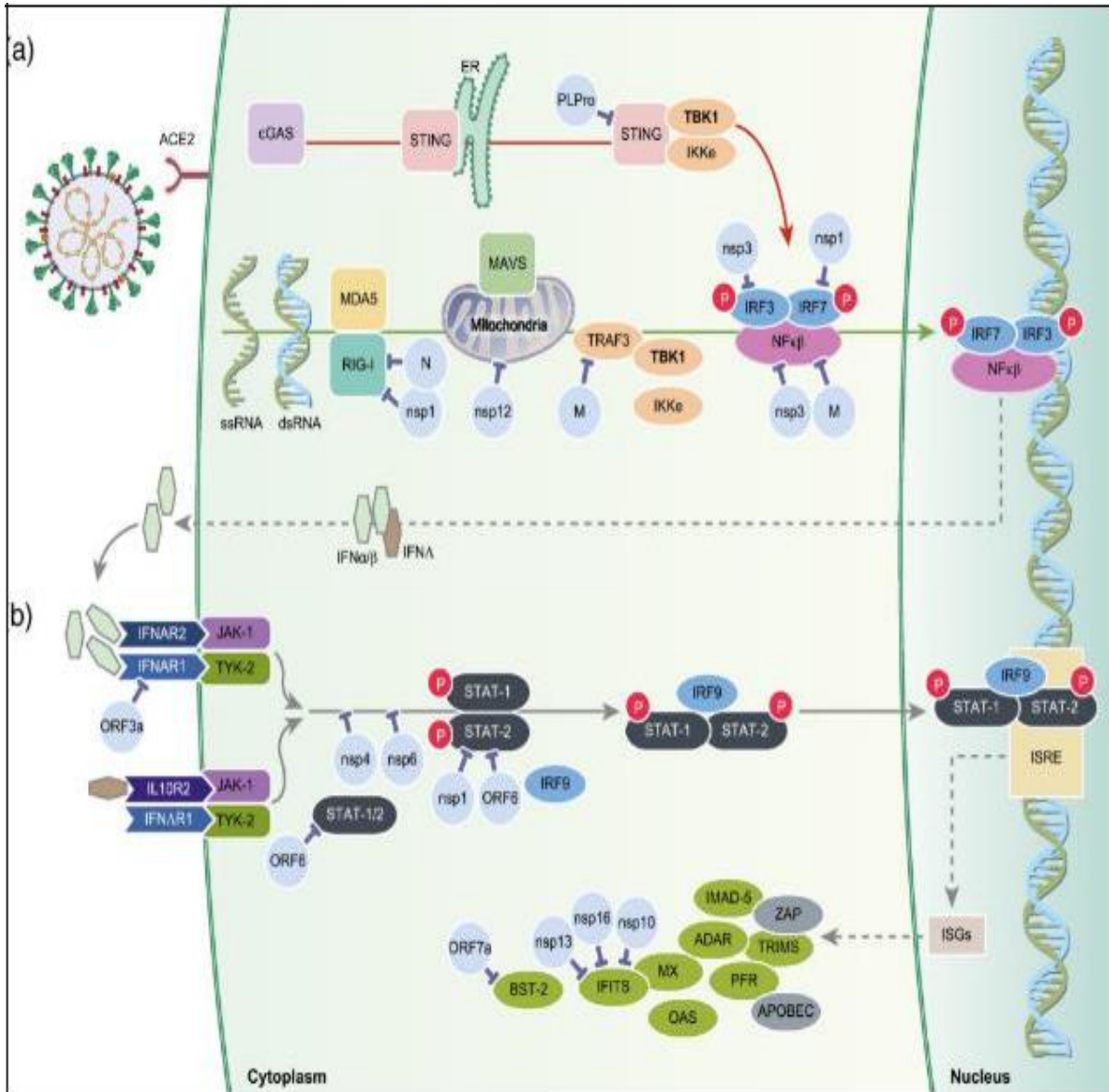


Figure3. Interactions SARS COV-2 et réponse immunitaire Innée (S. Amoret Al 2021)

IV.1.1.3. Activation des Cellules de l'immunité innée :

Le SRAS-CoV-2 pénètre dans les pneumocytes de type II via ACE2 dans le système respiratoire conduisant à une réplication rapide du virus ainsi qu'à un état pro-inflammatoire avec taux élevés de cytokines telles que l'IL-1, IL-6, CXCL8 et TNF.

Les gènes pro-inflammatoires régulés positivement dans les cellules immunitaires innées chez les patients sévères ou critiques appartenait principalement à la voie NF-κB (Hadjadj et al. 2020). L'accumulation de médiateurs pro-inflammatoires NF-κB-dépendants peut provoquer une accumulation de neutrophiles et de macrophages inflammatoires pathogènes dans le poumon, perpétuant davantage les cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Cela était particulièrement important au cours de la

deuxième semaine après le début de la maladie et plus prononcée chez les patients sévères entraînant une réponse inflammatoire et immunitaire excessive, en particulier dans les poumons(Joachim L. 2021).

La bioactivité de certains de ces médiateurs de l'inflammation, en particulier l'IL-6 et TNF, a été validée par transcription génomique dans les cellules, démontrant une IL-6 et un TNF élevés correspondants à la signature de la réponse dans les cellules immunitaires circulantes. La mort des cellules inflammatoire dans cet état hyper-inflammatoire a été attribuée à l'élévation concomitante du TNF et IFN- γ comme étant suffisant pour déclencher la pyroptose, l'apoptose et la nécrose entraînant des lésions tissulaires et la mortalité dans les cas graves de COVID-19 (Hadjadj et Al.2020).

IV.1.1.4. Activation du système du complément :

L'activation du système du complément par des voies classiques ou alternatives peut avoir des effets protecteurs et/ou pathogènes par la génération de divers médiateurs chimiotactiques/inflammatoires. Les preuves indiquant les effets bénéfiques de l'activation de la voie du complément dans les infections à coronavirus sont indirectes et proviennent d'études qui ont montré que certaines protéines codées par le virus ont la capacité de bloquer les protéines du complément (T. Gao et al .2020). En outre, une étude de Magro et al. a montré que l'activation du complément améliore les lésions microvasculaires et la thrombose dans les cas de COVID-19 (C. Magroet Al . 2020).

En revanche, il existe de nombreuses preuves indiquant que l'activation du complément contribue à la pathogénèse du coronavirus. Des études sur des souris déficientes en C3 du complément ont démontré que ces animaux présentent une maladie significativement moins grave après une infection par des souches de SRAS-CoV adaptées à la souris. En effet, il a été démontré que le blocage de C3a et C5a exerce des effets thérapeutiques sur les lésions pulmonaires induites par le coronavirus. Gao et Al ont montré que la protéine N du SRAS-CoV-2 se lie à la MASP-2, entraînant une activation aberrante de C5 et une lésion pulmonaire inflammatoire aggravée (T. Gao et Al. 2020).

IV.1.1.5. Echappement à la réponse immunitaire innée :

L'existence de mécanismes d'évasion immunitaire n'a, à cette date, pas été prouvée pour le SARS-CoV-2. Cependant, plusieurs virus de la famille des coronavirus ont développé des

stratégies d'échappement au système immunitaire. Ainsi , le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de protéines virales associées à l'évasion immunitaire (**Gordon DE. 2020**).

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 (**HuY et AL. 2017**) ;
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) (**Barber GN. 2015**) ;
- Blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS- CoV-1) et de la phosphorylation de STAT1 (par la protéine NSP3) (**Canton J. 2018**) ;
- Blocage de la signalisation NF-kB par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV(**Canton J. 2018**).

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un SDRA et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire(**V.Bonny et Al. 2020**).

IV.1.2. Réponse Immunitaire adaptative :

IV.1.2.1. La réponse à médiation cellulaire :

Les cellules CD4 + T spécifiques du SRAS-CoV-2 peuvent être détectées dès le 2^{ème} à 4^{ème} jour après l'apparition des symptômes (**R .Moderbacheret al., 2020**). Ces cellules sont associées à une maladie bénigne et à une accélération de la clairance virale (**Tan et al., 2020**). En effet Les protéines M, S et N représentaient chacune entre 11 et 27 % des cibles de la réponse CD4+ totale ; des réponses additionnelles ciblant généralement des protéines accessoires du virus (nsp3, nsp4, ORF3a et ORF8) ont été observées(**Grifoni A et Al, 2020**). Les cellules T CD4 + ont la capacité de se différencier en différentes sous population de cellules effectrices, coopérer avec les lymphocytes B, recruter des cellules innées à activités

antivirales directes, et faciliter la réparation des tissus. Chez les patients COVID la réponse Th1 semble être largement prédominante assurant une activité antivirale via la production de l'IFN γ (**Grifoni et al. 2020**).

Une signature transcriptionnelle CD4-CTL a été observé chez les patients COVID(**Meckiff et al., 2020**), bien que le marqueur CD107a de la dégranulation a été peu observé sur les cellules T CD4 + spécifiques du SARS-CoV-2 (**Peng et al., 2020 ; Sekine et al., 2020**).

L'IL-22, sécrété par la sous population TH17, est fortement associée à la réparation des tissus, en particulier de l'épithélium pulmonaire et intestinal (**Dudakov et al., 2015**), suggérant qu' au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, la réponse des cellules T CD4 + peut participer activement à la réparation du tissu pulmonaire pendant le COVID-19. (**Tan et al., 2020**)

Au cours de infections au SRAS-CoV-2,la présence de cellules T CD8 + spécifiques du virus a été associée avec de meilleurs résultats (**RydyznskiModerbacher et al.,2020; Peng et al., 2020**). Elles sont spécifiques à différents antigènes (Spike, nucléocapside, M et ORF3) (**Neldeet al., 2021 ; Peng et al., 2020 ; Sekine et al., 2020**). Les réponses des cellules TCD8 + peuvent se développer rapidement au cours d'une COVID-19 (**RydyznskiModerbacher et al., 2020**) et assurer leur fonctions par cytotoxicité médié par le granzyme B et la perforine mais aussi par la sécrétion des INF gamma .(**RydyznskiModerbacher et al., 2020 ; Schulienet al., 2020**).

IV.1.2.2. La réponse à médiation humorale :

En cas d'infection par le SRAS-CoV-2, des cellules B naïves ou potentiellement les cellules B mémoire préexistantes provenant d'expositions antérieures au HCoV sont activées par la reconnaissance de l'antigène à l'aide des cellules T CD4+ (**Katharina R et Al , 2021**). Les délais de développement des réponses extra-folliculaires et folliculaire, ne sont pas bien décrits pour les tissus humains. La durée de ces réponses, ainsi que la longévité des cellules B mémoire formées dans différents sites micro-anatomiques, ne sont pas encore clair. (**Katharina R et Al , 2021**).

La protéines Spike est la principale cible des anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2, et le domaine de liaison au récepteur (RBD) de Spike est la cible de plus de 90 % des anticorps neutralisants dans les cas de COVID-19 (**Brouwer et al., 2020**), avec quelques anticorps ciblant plutôt le domaine N-terminal (NTD) (**Liuet al., 2020**). Le délai médian de

séroconversion se situe entre 11 et 13 jours après l'apparition des symptômes pour le RBD (Iyer et al., 2020 ; Long et al., 2020). Un taux de séroconversion basé sur les IgG est estimé être supérieur à 95 %, quel que soit la gravité de la maladie. Les anticorps IgM et IgA diminuent rapidement avec des temps médians de séroconversion d'environ 7 et 10 semaines en post apparitions des symptômes, respectivement (Iyer et al., 2020). La vitesse à laquelle les taux d'anticorps IgG diminuent reste un sujet en cours de débat et diffère entre les antigènes. Alors que les niveaux anti-S semblent être stables pendant au moins 3 mois après l'infection et montrent des diminutions modestes après 5 à 8 mois, les réponses en anticorps anti-RBD et -N diminuent plus rapidement (Dan et al., 2021 ; Ibarrodo et al., 2020)

Cependant, le développement d'anticorps spécifiques pourrait être un facteur aggravant de l'infection ; dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps- dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire (JuB et Al, 2020).

IV.1.3. Conséquence de l'activation de la réponse immunitaire :

- Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire :

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8 plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès commune au sepsis bactérien (ZhouF, 2020). Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères (Hadjadj et al. 2020).

- Cytokines release syndroms :

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α). Plusieurs chimiokines sont également hypersecrétées et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) (Blanco-Melo D et Al, 2020).

Les gènes de la voie de NF-kB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'IL-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère. Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. En revanche, les taux d'IL-1 beta et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés (**Hadjadj et al.2020**).

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytoselympho-histiocytaire, qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules du système immunitaire (**Mehta P et Al, 2020**).

IV.2. Tropisme viscérale :

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves (**Rao S et Al. 2020**).

L'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules. Toutefois, sa distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2 (**PlacaisLet Al. 2020**).

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'œstrogènes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19(**JinY et Al. 2020**).

IV.3. Rupture de tolérance et autoanticorps au cours du COVID-19 :

Les infections virales partagent non seulement des réponses immunitaires communes avec les maladies auto-immunes, mais elles peuvent également induire une rupture de la tolérance immunitaire et provoquer l'auto-immunité par divers mécanismes tels que le

mimétisme moléculaire, l'activation spectatrice ou « *bystander* » et la propagation d'épitopes (epitope Spreading) (**Khoruts et al., 2005**) (**Tang et al., 2021**).

La diminution des lymphocytes T régulateurs et le nombre accru de lymphocytes Th17 et CD8+ cytotoxiques qui sont observés dans le COVID-19 sévère, ont également été décrits dans plusieurs maladies auto-inflammatoires/auto-immunes (**Knochermann et al., 2018**) (**Liblau et al., 2002**). La lymphopénie et la neutrophilie, ainsi que l'activation extra-folliculaire des cellules B qui ont été observées principalement dans les cas graves de COVID-19, constituent également une caractéristique commune entre COVID-19 et certaines maladies auto-immunes (**Woodruff et al., 2020**) (**Yu et al., 2020**). En outre, la dérégulation des cytokines et l'hyperstimulation immunitaire peuvent induire une rupture de la tolérance et déclencher l'activation des cellules T et B auto-réactives chez les individus auto-immuns sensibles d'une manière indépendante de l'antigène, un phénomène connu sous le nom d'activation spectatrice ou « *bystander* » (**Cañas et al., 2020**) (**Dotan et al., 2021**).

Les analyses des peptides ont identifié un partage massif d'hexapeptides et d'heptapeptides entre la protéine S du SRAS-CoV-2 et les protéines humaines, avec plus de 460 exemples de ce type (**Kanduc (a) et al., 2020**) (**Kanduc (b) et al., 2020**). Il a donc été suggéré que des anticorps contre les peptides du SRAS-CoV-2 ou contre la protéine S virale pourraient stimuler les réactions immunitaires croisées contre des protéines humaines comme le surfactant pulmonaire, les protéines mitochondriales, les antigènes nucléaires, etc. ., conduisant ainsi à la destruction auto-immune des tissus (**Rodríguez et al., 2020**).

Il a été également proposé que la NETose observée dans COVID-19 pourrait également entraîner des phénomènes auto-immuns, car une NETose excessive a été impliquée dans la physiopathologie d'autres maladies auto-immunes (**Dotan et al., 2021**). Fait intéressant, une expression et une circulation accrues d'auto-antigènes tels que MPO ou PR3 ont également été observées chez des patients COVID-19, et les niveaux d'expression de certains de ces auto-antigènes sont en corrélation avec la gravité de la maladie (**Saheb et al., 2021**).

Il a été établi depuis longtemps que de nombreux virus déclenchent une réponse auto-immune, un phénomène qui comprend à la fois la production d'anticorps auto-immuns et des maladies auto-immunes. Par exemple, les infections par le VIH, le HTLV-I et le virus de l'hépatite C contribuent à la formation d'auto-anticorps IgG, tels que les anti-SSA de 52 et 60Kd, les anticorps anti-nucléaires, les anti-ADN double brin, les peptides synthétiques de l'histone H2A ubiquitinée et H4, anti-Sm et bien d'autres. Le SRAS-CoV-2 peut être imputable à des manifestations similaires, comme de nombreux enregistrements démontrant la

tendance des patients COVID-19 à développer plusieurs types d'auto-anticorps (**Figure 4**) (**Dotan et al., 2021**).

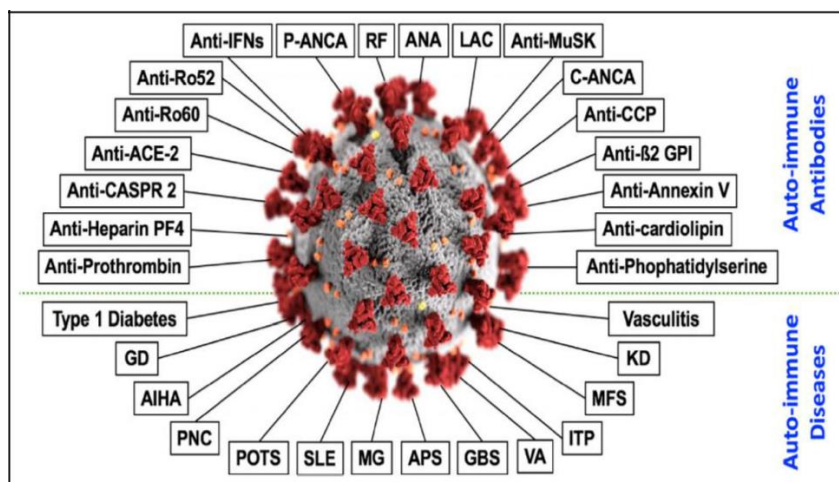


Figure 4 : Les auto-anticorps liés à l'infection par le SRAS-CoV-2 et les MAI associées (**Dotan et al. 2021**).

Les anticorps antiphospholipides: l'anticoagulant lupique (LA), l'anticardiolipine (aCL), et la bêta2 glycoprotéine I (β 2GPI) ont fait l'objet de plusieurs recherches. La génération d'aPL chez les individus infectés par le SRAS-CoV-2 pourrait s'expliquer par deux mécanismes possibles qui ne s'excluent pas mutuellement : le mimétisme moléculaire et la formation de néoépitopes. La première possibilité est que les sous-unités S1 et S2 de la protéine S pourraient former un épitope de type phospholipide qui induit la génération d'aPL. Les anticorps générés contre ces déterminants de type phospholipide du SRAS-CoV-2 et d'autres virus similaires peuvent déclencher une réponse immunogène si ces déterminants sont partagés avec les tissus natifs. L'autre possibilité est que la conformation de la β 2-glycoprotéine I dans les cellules hôtes soit modifiée en raison du stress oxydatif causé par le SRAS-CoV-2 créant un néoépitope pour la génération d'anticorps (**Tung et al., 2021**). La β 2-glycoprotéine I est une protéine plasmatique essentielle au maintien de l'hémostase et la cible la plus fréquente des aPL pathogènes (**Levine et al., 2002**). Divers groupes ont démontré que le stress oxydatif est augmenté dans le SAPL (**Giannakopoulos, et al., 2013**) (**Delgado Alves et al., 2002**) (**Charakida et al., 2009**), ce qui peut conduire à la formation d'une liaison disulfure dans les domaines I et V de la β 2-glycoprotéine I par la réaction d'échange de thiol (**Passam et al., 2010**). En conséquence, le changement conformationnel correspondant de la β 2-glycoprotéine I expose l'épitope crucial des cellules B, le rendant immunogène (**Giannakopoulos, et al., 2013**).

Les aPL ne sont pas thrombogènes en soi, comme démontré dans des modèles animaux (**Fischetti et al., 2005**), ce qui indique que si les aPL font partie de la voie pathogène, il doit y avoir des facteurs supplémentaires. Une hypothèse similaire à deux coups pourrait éventuellement expliquer l'activation de la thrombogénèse dans le contexte d'une infection par le SRAS-CoV-2 (**Meroni et al., 2021**). Le deuxième coup potentiel pourrait être déclenché par des lésions endothéliales (**Varga et al., 2020**) (**Ackermann et al., 2020**), causées par une infection par le SRAS-CoV-2 qui entraînent une perturbation supplémentaire de l'équilibre redox en raison de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène par les macrophages et les cellules endothéliales. Pathologiquement, le virus régule négativement la voie antioxydante en inhibant les voies ACE2, monoxyde d'azote et monoxyde d'azote synthase endothéliale (**Buinitzskaya et al., 2020**) (**Delgado-Roche et al., 2020**). La perte de ces voies antioxydantes protectrices entraîne la génération de thrombus et l'activation de la cascade de coagulation (**Fischetti et al., 2005**).

En effet, une étude a signalé une positivité pour l'anticoagulant lupique chez plus de 90 % des patients COVID-19. Depuis lors, le nombre d'études rapportant la présence d'aPL chez les patients atteints de COVID-19 a rapidement augmenté. Parmi les études qui ont massivement inclus des patients atteints de COVID-19 admis aux soins intensifs, une positivité aux LA a été signalée chez plus de la moitié des patients testés, bien que le taux de résultats positifs varie considérablement d'une étude à l'autre, de 3% à 91% (**Bowles et al., 2020**). Compte tenu de l'utilisation courante des héparines pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints de COVID-19 admis à l'hôpital, l'interférence potentielle de l'héparine avec l'analyse de l'anticoagulant lupique a été suggérée (**Tang et al., 2020**). De plus, les LA sont hétérogènes et sont détectés dans différents contextes (notamment infections et inflammations) qui permettent l'exposition de phospholipides cellulaires normalement inaccessibles au système immunitaire ; un résultat positif n'est pas nécessairement lié au développement de SAPL (**Helms et al., 2020**).

En ce qui concerne les aCL et l'anti- β 2 GPI, chez les patients atteints de COVID-19 sévère, les taux de positivité sont inférieurs à ceux rapportés pour l'anticoagulant lupique, mais varient également considérablement selon les études. Le taux de prévalence combiné de l'aCL (IgM ou IgG) et de l'anti- β 2 GPI (IgM ou IgG) était de 7,5 % à 24,1 % et de 3,5 % à 12,5 %, respectivement (**Taha et al., 2021**). Certaines études ont liés la positivité des anticorps aPL à un COVID-19 plus sévère (**Xiao et al., 2020**) (**Bertin et al., 2021**).

Une étude a montré que 101 des 987 patients (10,2%) atteints d'une pneumonie au COVID-19 potentiellement mortelle avaient des auto-anticorps neutralisants contre les interférons de type I, contrairement aux personnes atteintes d'une infection asymptomatique ou légère au SRAS-CoV-2 que ces auto-anticorps étaient absents. Les IFN sont un grand sous-type de cytokines qui sont cruciales pour une régulation adéquate de la réponse immunitaire, ainsi les auto-anticorps dirigés contre eux peuvent, chez certains individus, contribuer au développement d'un COVID-19 sévère. De plus, sur les 101 patients porteurs d'auto-anticorps neutralisant les IFN, 94 % étaient des hommes, ce qui explique la prévalence plus élevée de mortalité et de maladie grave chez les hommes **(Bastard et al., 2020)**.

Il convient de souligner un rapport qui a décrit la présence de plusieurs auto-anticorps chez 29 patients COVID-19 gravement malades, choisis au hasard sans antécédent de MAI, qui ont trouvé des anticorps antinucléaires (ANA), des anticorps contre β 2GPI, aCL, p-ANCA et contre c-ANCA chez respectivement 34,5 %, 34,5 %, 24,1 %, 6,9 % et 6,9 % des patients **(Vlachoyiannopouloset al., 2020)**. Les anticorps anti-SSA ont été découverts chez des patients COVID-19 gravement malades, avec une prévalence de 20 % et 25 % respectivement **(Zhou et al., 2020)**. Il est à noter que des études supplémentaires ont identifié plusieurs autres auto-anticorps, tels que l'anti-CASPR 2, l'anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) et l'anti-annexine-V **(Guilmotet al., 2020) (Vlachoyiannopouloset al., 2020) (Cristiano et al., 2020)**. Fait intéressant, certains de ces anticorps sont en corrélation avec des niveaux élevés de CRP et une maladie plus grave. Cependant, si ces anticorps sont « fonctionnels » et ont une relation étiopathogénique avec les manifestations du COVID-19 ou ne sont qu'un épiphénomène, pour la majorité des cas, cela reste à prouver **(Kaklamanos et al., 2021)**. De plus, il est bien connu que les auto-anticorps peuvent être détectables dans le sérum des patients plusieurs années avant le début des maladies auto-immunes, mais il ne faut pas ignorer que la séropositivité des auto-anticorps peut également être trouvée chez les individus sains **(Dellavance et al., 2014) (Shapira et al., 2012)**.

IV.4. Mécanismes des manifestations pro thrombotiques :

Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique au cours d'une infection covid sont pour le moment mal définies. Il est pour l'heure difficile de dire s'ils sont spécifiques du SARS-CoV-2 ou simplement la conséquence de l'hyperinflammation **(V.Bonny et Al. 2020)**. Néanmoins, plusieurs mécanismes ont été proposés:

- La fibrinoformation :

L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse.

- L'immuno-thrombose :

Une partie de la coagulopathie de la COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Il s'agit du concept de thrombo-inflammation (parfois appelée immuno-thrombose) dont un des principaux facteurs déclenchants, est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6) par l'activation de la voie NF-kB (**RanucciM et Al ,2020**). Cette voie de signalisation induit l'expression de gènes favorisant un phénotype pro-coagulant de l'endothélium, stimule la synthèse du PAI-1, favorise la libération du facteur tissulaire et la libération d'ADN pro-coagulant via la NETose des neutrophiles (**MussbacherM et Al . 2019**).

- L'induction des HIFs :

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. L'hypoxémie engendre l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs. En cas d'hypoxémie, ils vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels (**RanucciM et Al ,2020**) (**Figure 5**).

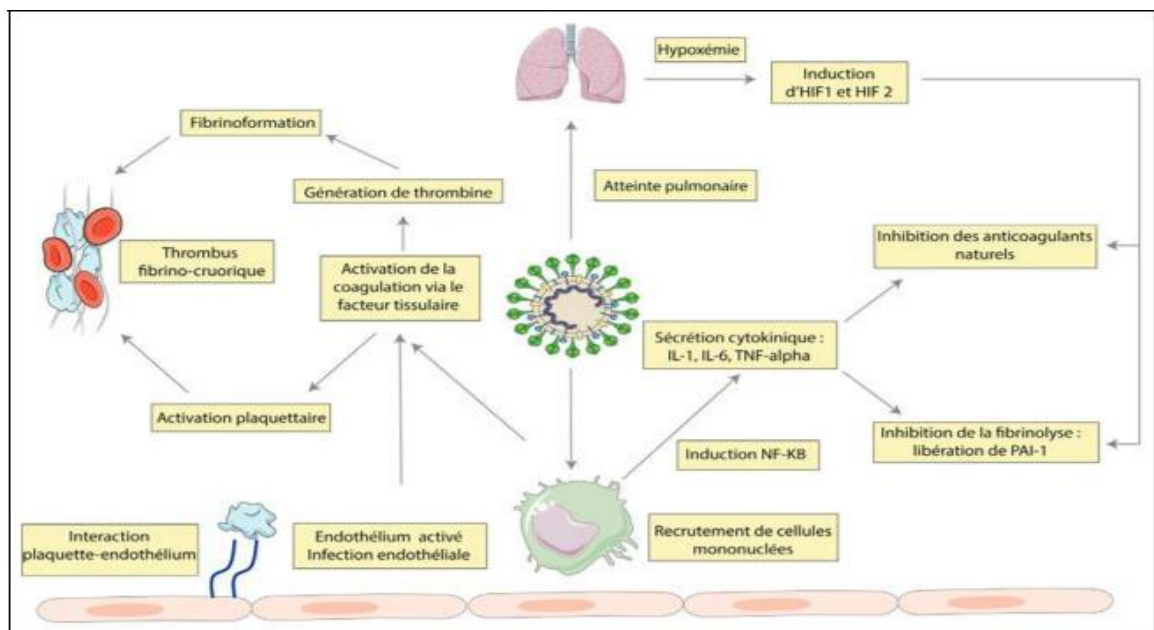


Figure 5. Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19 (**RanucciM et Al ,2020**).

- **L'implication des anticorps anti phospholipides (aPL) :**

Les aPL chez les patients COVID-19 peuvent provoquer une thrombose par plusieurs mécanismes possibles.

Premièrement, ils peuvent induire l'expression des molécules d'adhésion et du facteur tissulaire en se liant aux cellules endothéliales et aux monocytes. Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire inductible qui joue un rôle majeur dans **l'initiation de la cascade de la coagulation et du dépôt de fibrine dans les conditions immunologiques** et inflammatoires. Ces anticorps peuvent également réguler positivement l'IL-6, l'IL-8 et le VEGF et induire l'oxyde nitrique synthase. Mécaniquement, ces processus sont médiés par la phosphorylation de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK) et l'activation du facteur nucléaire- κ B (**Tung et al., 2021**).

Deuxièmement, **le stress oxydatif** et le dysfonctionnement mitochondrial pourraient jouer un rôle majeur dans la thrombogenèse du SAPL. Les aPL peuvent induire la production d'oxyde nitrique et de superoxyde, entraînant une production accrue d'une molécule pro-oxydante, le peroxyde nitrite. De manière concomitante, ces anticorps peuvent entraîner une activité réduite de la paraoxonase, une enzyme antioxydante, aboutissant à des dommages oxydatifs aux lipides et aux protéines. L'absorption des aPL dans l'endosome active la NADPH oxydase et génère du superoxyde, qui régule à la hausse l'expression des récepteurs de type Toll 7 et 8 et sensibilise les cellules à ces ligands. La perturbation de l'équilibre redox par la production d'espèces réactives de l'oxygène par les monocytes et les neutrophiles, accompagnée d'une diminution de la capacité antioxydante et du dysfonctionnement mitochondrial observé, conduisent à des états pro-inflammatoires et prothrombotiques chez les patients atteints de SAPL (**Tung et al., 2021**).

Troisièmement, les aPL peuvent également activer les plaquettes, avec une expression accrue de la glycoprotéine IIb-IIIa et la synthèse du thromboxane A2. Il en résulte une agrégation plaquettaire par stimulation avec des doses sous-optimales d'adénosine diphosphate, de thrombine, de collagène ou de peptide agoniste des récepteurs de la thrombine. De plus, des niveaux accrus de thromboxane A2 peuvent favoriser davantage l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction (**Tung et al., 2021**).

Enfin, les aPL peuvent **induire l'activation du complément pour** générer des produits de fractionnement du complément qui attirent les cellules inflammatoires pour initier une thrombose et d'autres lésions tissulaires. Les fragments activés du complément peuvent

induire un phénotype procoagulant par action directe via le C5b-9 (complexe d'attaque membranaire) ou les effets médiés par les récepteurs C5a (**figure 6**) (**Tung et al., 2021**).

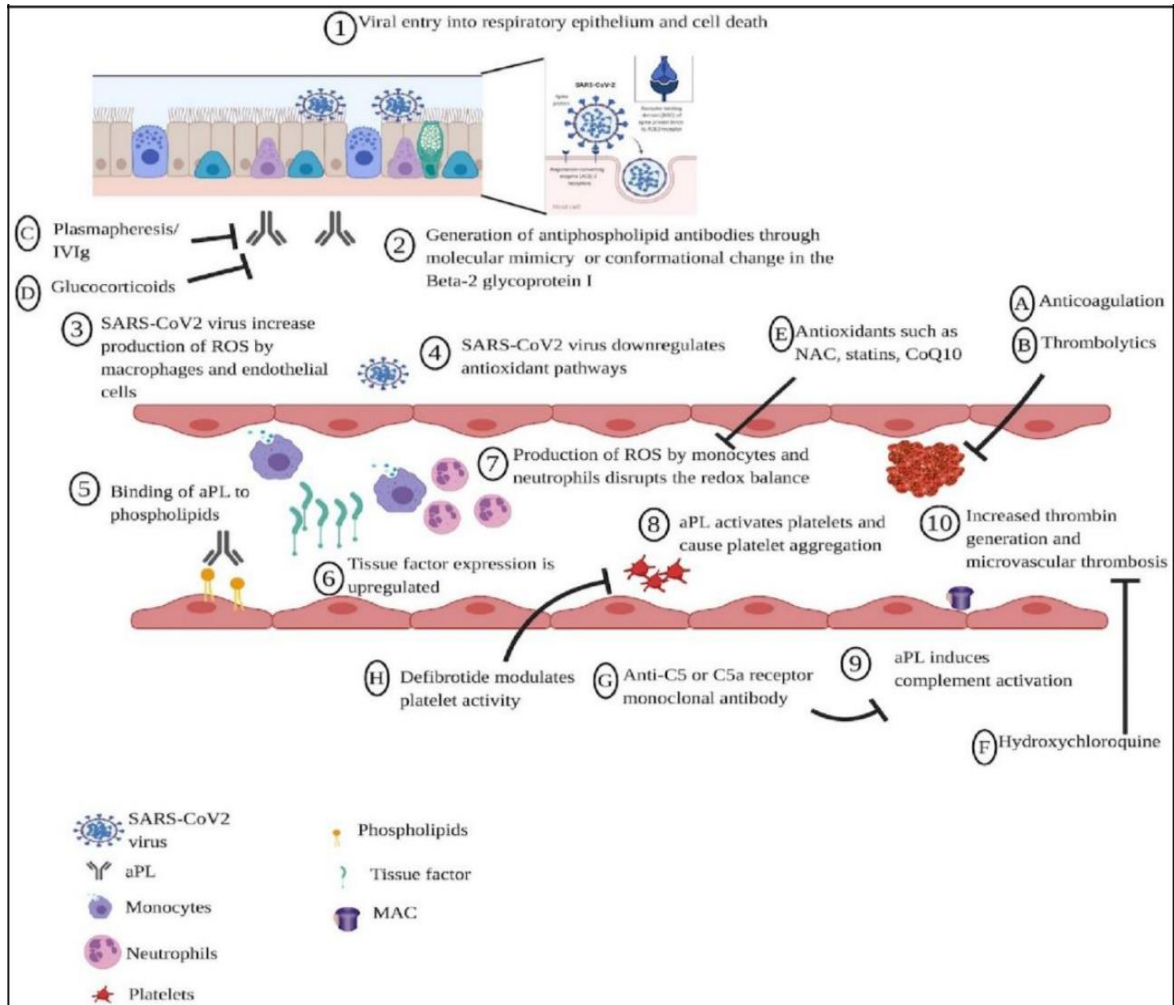


Figure 6 : Mécanismes proposés de la physiopathologie des aPL dans la maladie COVID-19 (**Tung et al., 2021**)

V. MANIFESTATIONS CLINIQUES AU COURS DU COVID-19 :

Les patients infectés par le SRAS-CoV-2 peuvent présenter une gamme de manifestations cliniques. La plupart de ces patients présentent des signes de maladie après une période d'incubation de 1 à 14 jours (la période d'incubation médiane est estimée à 5 jours), et la dyspnée et la pneumonie se sont développées dans un délai médian de 8 jours après le début de la maladie (**Lauer et al.,2020**)(**Wu et al., 2020**).

V.1. Les différentes classes de la présentation clinique du COVID-19 :

La présentation clinique des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 peut être classée en fonction de la gravité de la maladie en différentes catégories. Cependant, les critères de

chaque catégorie peuvent se chevaucher, et l'état clinique d'un patient peut changer au fil du temps (**Cascella, et al., 2021**). Les Instituts américains de la santé (*National Institutes of Health* : NIH) ont publié des directives qui classent le COVID-19 en (05) cinq types distincts:

- **Infection asymptomatique ou présymptomatique :**

Individus avec un test SARS-CoV-2 positif sans aucun symptôme clinique compatible avec COVID-19.

- **Maladie bénigne :**

Personnes qui présentent des symptômes de COVID-19 tels que fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, anosmie ou dysgueusie mais sans essoufflement ou imagerie thoracique anormale.

- **Maladie modérée :**

Personnes qui présentent des symptômes cliniques ou des signes radiologiques d'une maladie des voies respiratoires inférieures et qui ont une saturation en oxygène (SpO_2) ≥ 94 % à l'air ambiant.

- **Maladie sévère :**

Personnes qui ont (SpO_2) ≤ 94 % à l'air ambiant ; un rapport entre la pression partielle d'oxygène artériel et la fraction d'oxygène inspiré, (PaO_2/FiO_2) < 300 avec une tachypnée marquée avec une fréquence respiratoire > 30 respirations/min ou des infiltrats pulmonaires $> 50\%$.

- **Maladie critique :**

Personnes souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë, de choc septique et/ou de dysfonctionnement de plusieurs organes. Les patients atteints d'une maladie COVID-19 sévère peuvent devenir gravement malades avec le développement d'un SDRA qui a tendance à survenir environ une semaine après le début des symptômes (**COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021**).

V.2. Syndrome de détresse respiratoire aiguë :

Le SDRA se caractérise par une insuffisance respiratoire sévère d'apparition récente ou par l'aggravation d'un tableau respiratoire déjà identifié. Le diagnostic nécessite un ensemble de critères cliniques et ventilatoires tels que l'imagerie thoracique utilisée démontrant des opacités bilatérales (infiltrats pulmonaires > 50 %) (**Rubinfeld, et al., 2012**). Une étude observationnelle prospective multicentrique qui a analysé la mortalité à 28 jours chez les patients sous ventilation mécanique atteints de SDRA a conclu que les patients atteints de

SDRA COVID-19 présentent des caractéristiques similaires à d'autres causes de SDRA. Le risque de mortalité à 28 jours augmentait avec la gravité du SDRA (**Ferrando, et al., 2020**).

V.3. Manifestations extra pulmonaires :

Bien que COVID-19 affecte principalement le système respiratoire, elle peut être considérée comme une maladie virale systémique étant donné le dysfonctionnement de plusieurs organes associé à cette maladie :

- Manifestations rénales :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est la manifestation extrapulmonaire la plus fréquemment rencontrée et est associée à un risque accru de mortalité. Autres manifestations cliniques et biologiques incluent la protéinurie, l'hématurie, les anomalies électrolytiques ont été rapportées (**Martinez-Rojas, et al., 2020**).

- Manifestations cardiaques :

Le plus souvent des ischémies/infarctus du myocarde (IM) et des myocardites (**Hessami, et al., 2020**).

- Manifestations hématologiques :

Une lymphopénie le plus souvent, une thrombocytopénie, des taux élevés de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la CRP, ainsi qu'une hypercoagulabilité se manifestant par l'élévation des D-dimères, des taux de fibrinogène, et un temps de prothrombine (TP) prolongé (**Gupta, et al., 2020**) (**Coopersmith, et al., 2021**).

- Manifestations gastro-intestinales :

Tels que diarrhée, nausées et/ou vomissements, anorexie et douleurs abdominales (**Azouz, et al., 2020**).

- Manifestations hépatobiliaires :

Élévation des transaminases ASAT, ALAT chez certains patients (**Xu, et al., 2020**).

- Manifestations endocrinologiques :

Hyperglycémie et acidocétose diabétique (**Gupta, et al., 2020**).

- Manifestations neurologiques :

Anosmie, agueusie, céphalées, des accidents vasculaires cérébraux, une altération de la conscience, ect...(**Toscano, et al., 2020**)(**Zubair, et al., 2020**).

- Manifestations cutanées :

Lésions acrales le plus souvent, rash maculopapuleux érythémateux, des éruptions vésiculaires, des éruptions urticariennes, ect...(**Daneshgaran, et al., 2020**).

V.4. Symptômes persistants après COVID-19 aigu :

Le terme « séquelles post-aiguës de COVID-19 » a été utilisé pour décrire les séquelles tardives de l'infection par le SRAS-CoV-2 qui s'étendent > 4 semaines après l'infection initiale (Datta, et al., 2020)(Greenhalgh, et al., 2020). Malgré les limites des données descriptives disponibles liées à ces symptômes persistants, certaines études représentatives ont suggéré que les résultats communs incluent la fatigue, les douleurs articulaires, les douleurs thoraciques, les palpitations, l'essoufflement, les troubles cognitifs et une détérioration de la qualité de vie. Des recherches et des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie et l'évolution clinique de ces séquelles post-aiguës du COVID-19 et pour identifier des stratégies de gestion pour les patients (Halpin, et al.,2021)(Cai, et al., 2020).

V.5. Manifestations auto immunes associées au SARS COV2 :

Le phénotype systémique lié à la réaction inflammatoire déclenchée par l'infection par le SRAS-CoV-2 est très large et peut rappeler celui de certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires. Chez l'enfant, l'atteinte systémique a un chevauchement important avec la maladie de Kawasaki, alors que chez l'adulte, elle semble être plus proche de la lymphohistiocytosehémophagocytaire , du SAPL ou de la vascularite systémique... (Tableau2) (figure 7) (Ramos-Casals et al., 2021).

Tableau 2: Liste des maladies auto-immunes décrites avec COVID-19 (Dotanet al., 2021).

Maladie auto-immune
Syndrome des antiphospholipides
Syndrome de Guillain-Barré
Purpura thrombocytopénique immunitaire
Vascularite
Myasthénie grave
Maladie de Kawasaki
Maladie de Basedow
Lupus érythémateux disséminé
Anémie hémolytique auto-immune
Syndrome de Miller Fisher
Arthrite virale
Diabète de type 1
Syndrome de tachycardie post-orthostatique
Polynévrite crânienne
Fonction thyroïdienne

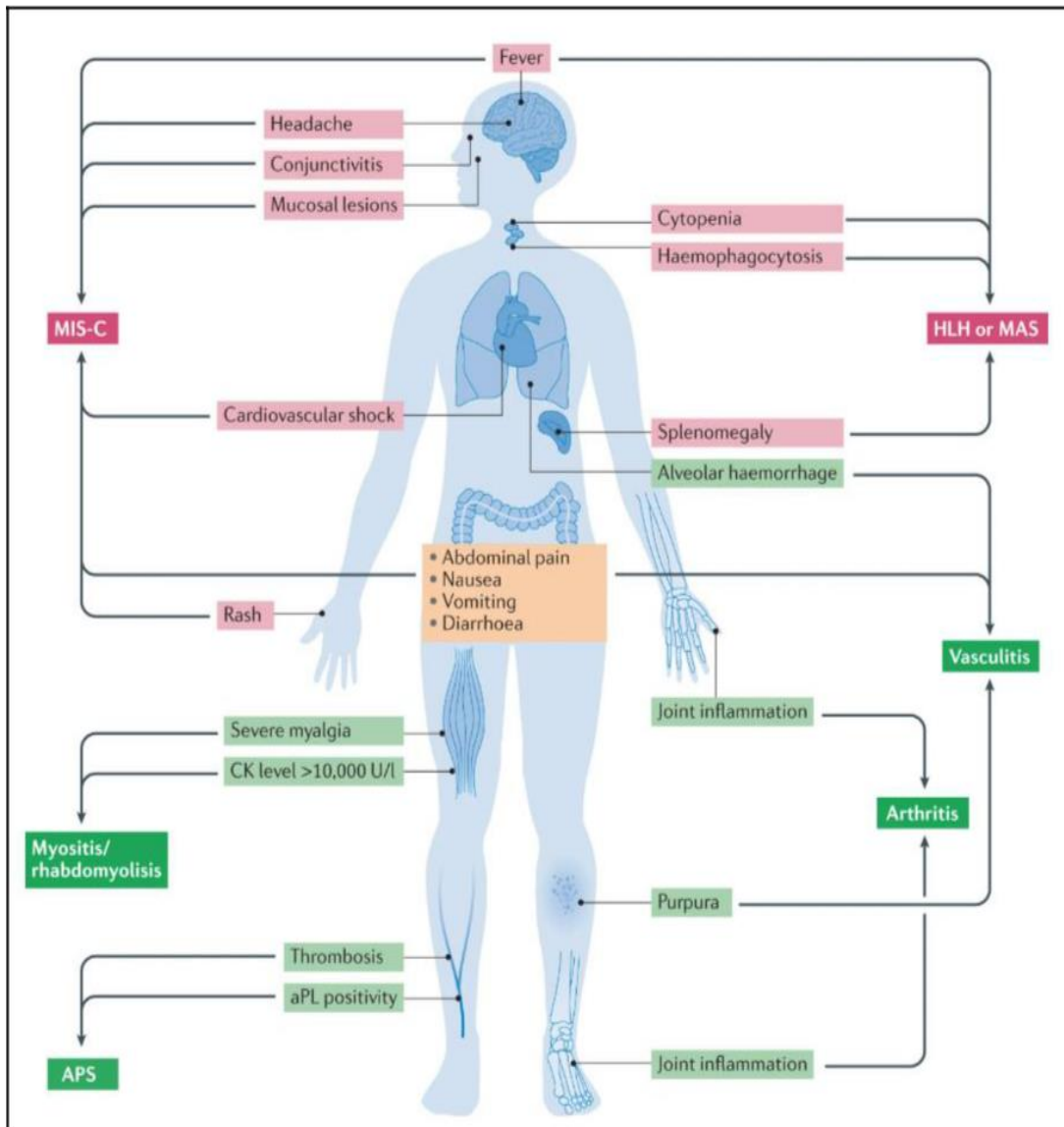


Figure 7 : Signes et symptômes d'une suspicion de maladie systémique immunitaire chez les patients atteints de COVID-19 (Ramos-Casals et al., 2021).

V.5.1. Syndrome des anti phospholipides :

Les manifestations vasculaires de COVID-19 comprennent soit une thrombose veineuse ou artérielle, soit un accident vasculaire cérébral chez les sujets de moins de 50 ans, parfois avec un phénotype sévère pouvant ressembler à un tableau clinique « associé aux anticorps antiphospholipides (aPL). La forme la plus sévère du SAPL, le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) se caractérise par une atteinte thrombotique multiviscérale rapide avec preuve histopathologique de microangiopathie, rappelant les images décrites chez les patients avec COVID-19 (Tang et al., 2020). Le chevauchement significatif entre les manifestations cliniques du COVID-19 sévère et du CAPS est résumé dans le tableau.

Tableau 3 : Similitudes cliniques entre le SAPL catastrophique et la maladie COVID-19 (Tung et al., 2021)

Caractéristiques cliniques	Registre CAPS (%)	COVID-19 sévère (%)
Maladie rénale	73	78–89,1
SDRA	36	28,8–85
Embolies pulmonaires	26	23-87
Maladie cérébrale	56	45,5
Maux de tête	8	17
Maladie cardiaque	50	19,7–59,6
Infarctus du myocarde	44	39,3
Manifestations cutanées	47	20,4–34
Livedo réticulaire	43	6
Enzymes hépatiques élevées	63	15-93,4
Thrombose veineuse	69	46,1–79

Des anticorps APL, y compris des Ig anti-cardiolipine et anti-β2-glycoprotéine, ont été détectés dans le sérum de patients COVID-19, mais leur contribution à la thrombose est incertaine (**Harzallah et al., 2020**) (**Helms et al., 2020**). Bien que les APL puisse apparaître au cours des infections comme un phénomène transitoire, des études ont rapporté 3 cas d'ischémie des membres supérieurs et inférieurs et d'infarctus cérébral chez des patients COVID-19 associés à une positivité des anti-cardiolipine et anti-β2GP1 d'isotype IgA et IgG, qui peuvent orienter vers un SAPL (**Zhang et al., 2020**).

Ces anticorps peuvent également apparaître lors d'infections bactériennes, mais dans ces cas, ils présentent des propriétés biomoléculaires différentes, ne pouvant pas déclencher la cascade de coagulation. Cependant, étant donné que les infections peuvent déclencher un SAPL de novo et même compliquer un SAPL préexistant avec un syndrome catastrophique, le suivi est important pour s'assurer que cette réponse immunologique peut se rétablir spontanément ou plutôt entraîner une auto-immunité à part entière (**Sène et al., 2008**) (**Mendoza-Pinto et al., 2018**).

La véritable relation entre cette infection et l'aPL est en cours d'enquête. Cependant, le potentiel thrombogène d'aPL est amplifié en présence d'une infection ou d'un état inflammatoire sévère, qui est souvent associé au COVID-19. Par conséquent, la recherche

d'aPL peut être envisagée dans la gestion des patients COVID-19 présentant des manifestations vasculaires, car la détection d'aPL positifs permettrait de l'indication d'un traitement anticoagulant précoce adéquat (**Yan Zhang et al., 2020**).

V.5.2. Thrombocytopénie auto-immune et anémie hémolytique :

Ces pathologies ont également été décrites avec détection simultanée d'auto-anticorps chauds ou d'agglutinines froides, et certains de ces cas ont été traités avec succès par IgIV(**Rodríguez et al., 2020**).Quant à l'anémie hémolytique, le mimétisme moléculaire est probablement le principal mécanisme pathogénique, puisque par exemple, la protéine érythrocytaire Ankyrin-1 partage un pentamère commun avec la protéine de pointe SARS-CoV-2. Fait intéressant, l'IgG3 qui est associée à un pronostic plus défavorable dans COVID-19, est la seule sous-classe d'IgG capable de former des cryoglobulines par le biais d'interactions Fc-Fc(**Angileri et al., 2020**).

V.5.3. Vascularite:

Certains patients ont développé différentes formes de vascularite avec des dépôts de complexes immuns (**Dotan et al., 2021**) (**Zacharias et al., 2021**).Une forme plus grave de vascularite est la maladie de type Kawasaki (KD-like) ou syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants atteints de COVID-19. Pendant la pandémie, une augmentation frappante des cas de type KD a été signalée. La cause pathogénique de cette maladie semble être une vascularite auto-immune, puisque différents auto-anticorps ont été décrits chez ces patients, comme des anticorps contre l'endogline, MAP2K2 et des membres de la famille des caséines kinases (**Consiglio et al., 2020**).

V.5.4. Myosite :

Plusieurs résultats cliniques et anomalies de laboratoire suggèrent qu'un pourcentage substantiel de patients atteints de COVID-19 peut avoir une inflammation musculaire. La myalgie a été signalée chez environ 24% des patients inclus dans plusieurs grandes séries de cas COVID-19. La pathogenèse des lésions musculaires d'origine immunitaire dans COVID-19 est probablement multifactorielle (**Romero-Sánchez et al., 2020**)et pourrait impliquer chez certains patients, un effet viral cytolitique direct ou des lésions liées à l'hypercytokinémie pourraient être impliqués dans le développement d'une lésion musculaire

d'origine immunitaire dans le spectre de la myopathie auto-immune nécrosante (Mao et al., 2020).

V.5.5. Lupus érythémateux disséminé :

Les patients COVID-19 peuvent présenter plusieurs caractéristiques liées au lupus érythémateux disséminé (LED), notamment une cytopénie (lymphopénie, thrombocytopénie ou anémie hémolytique), une arthralgie, une sérosité, des engelures ou des anticorps anti-aPL. Jusqu'à présent, un seul cas de LED probable déclenché par le SRAS-CoV-2 a été signalé, qui s'est développé chez une femme de 18 ans auparavant en bonne santé qui remplissait les critères de classification ACR-EULAR 2019 pour le SLE (Cardoso et al., 2020).

V.5.6. Syndrome de Sjögren :

Les symptômes de la sécheresse ne sont généralement pas enregistrés dans les études cliniques COVID-19, et une seule petite étude a rapporté qu'environ 25 % des patients ont mentionné le syndrome de la sécheresse. Une autre caractéristique importante liée au syndrome de Sjögren, l'hypertrophie parotidienne, a été rapportée chez 20 patients, qui étaient pour la plupart des jeunes (<30 ans) et étaient plus souvent des femmes que des hommes (Ramos-Casals, et al., 2021).

V.5.7. Syndrome de Guillain barré (SGB) :

Le SGB peut être déclenché par des infections respiratoires ou intestinales ou des vaccinations. Les infections déclenchantes connues comprennent la grippe; Chlamydia; VMC ; varicelle et autres. Il y a jusqu'à présent 2 rapports de SGB associés à une infection à Covid19. L'implication du COVID-19 dans la production d'anticorps ces gangliosides spécifiques n'est pas encore prouvée (Toscano G et al., 2020).

V.6. COVID-19 et maladies auto-immunes préexistantes :

Étonnamment, les patients déjà touchés par des maladies auto-immunes avaient des taux d'incidence et de prévalence de COVID-19 similaires à ceux de la population générale (Michelena et al., 2020) (Filocamo et al., 2020). Une tendance similaire a également été observée concernant les taux de morbidité et de mortalité liés au COVID-19, même chez les sujets atteints de maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie, présentant un risque intrinsèque de maladie interstitielle pulmonaire et de

fibrose (Cheng et al., 2020). De plus, l'aggravation de symptômes rhumatismaux préexistants n'a pas été décrite (Cheng et al., 2020). Au contraire, certains patients atteints d'affections auto-immunes/auto-inflammatoires antérieures infectées par le SRAS-CoV-2 ont montré de meilleurs résultats (Duret et al., 2020) (Moutsopoulos et al., 2020). Ceci peut être dû, d'une part, à l'hyperactivation des voies anti-virales chez les sujets atteints de maladies auto-immunes, et, d'autre part, au contexte thérapeutique concomitant capable de s'opposer à l'activation excessive du système immunitaire (Talotta et al., 2020). Par exemple, l'utilisation des anti-TNF a été associée à une protection contre le COVID-19 sévère, tandis que la plupart des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie ne semblent pas conférer de risque accru (D'Silva et al., 2021). En revanche, les patients traités par Rituximab ou Secukinumab présentent des concentrations élevées d'IL-6 et semblent avoir un plus mauvais pronostic. Les bloqueurs de CD20, en particulier, pourraient altérer la fonction des cellules B et donc la production d'anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 (Sharmeen et al., 2020). Enfin, le traitement chronique par des glucocorticoïdes a été associé à de moins bons résultats (Robinson et al., 2021).

Les gènes associés à la susceptibilité génétique aux maladies auto-immunes (comme TLR7, la région du CMH, PTPN22, TYK2 et IL6R) sont en cours d'évaluation dans le but d'expliquer l'hétérogénéité de la gravité du COVID-19 et d'organiser les décisions de traitement de manière personnalisée, mais les résultats ne sont toujours pas concluants. Par exemple, des variations génétiques dans la signalisation de l'IL-6 pourraient affecter à la fois la présentation du COVID-19 et la réponse à un traitement anti-IL6 (Karaderi et al., 2020).

VI. OUTILS DIAGNOSTIC DU COVID-19 :

Un diagnostic précoce est crucial pour contrôler la propagation du COVID-19. De ce fait, depuis le début de la pandémie plusieurs méthodes ont été développées.

VI.1. Méthodes moléculaires : RT-PCR

La RT-PCR est basée sur un processus d'amplification génique composé de différentes étapes avec des conditions environnementales spécifiques. Elle constitue actuellement la norme de référence pour diagnostiquer une infection par le SRAS-CoV-2, proposée par l'OMS et la Food and Drug Administration (FDA) (Taleghani, et al., 2020) (Wang, et al., 2021).

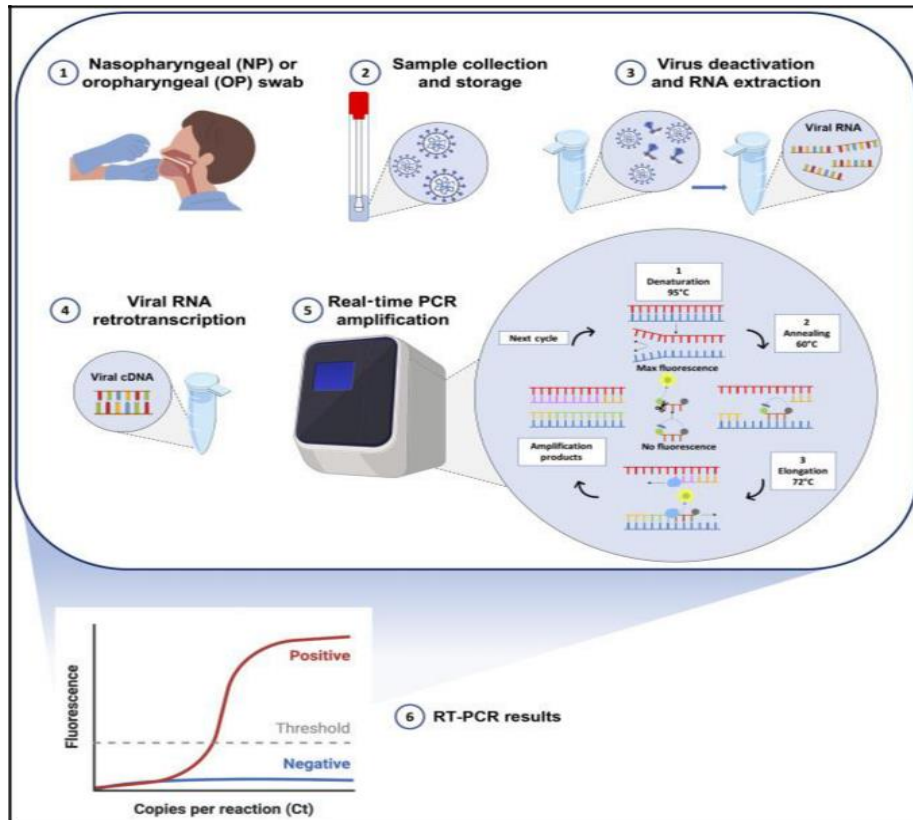


Figure 8 : Flux de travail schématique des méthodes de diagnostic basées sur la RT-PCR (Falzone, et al., 2021).

Le diagnostic du SRAS-COV-2 cible les gènes viraux : le gène de la protéine de nucléocapside (N), le gène de la protéine d'enveloppe (E), Le gène de la protéine de surface spike (S) et le gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRP). Ces différentes cibles constituent la base des différences entre les kits de diagnostic (figure 8) (Yu et al., 2021).

Malgré l'importance accordée à la RT-PCR, cette méthode est soumise à plusieurs limitations qui peuvent conduire à des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. Pour cela, la sensibilité et la spécificité du test RT-PCR en temps réel n'est pas de 100 % (Lippiet al., 2021) (Tahamtanet al., 2021). D'autres techniques moléculaires ont été développées pour la détection du SRAS-CoV-2, notamment la technique LAMP et SHERLOCK (Jounget al., 2020).

VI.2. Les tests sérologiques :

Des tests sérologiques pour la détection des anticorps anti SRAS-CoV-2 ont également été développés. Cela permet de détecter la présence et de mesurer le niveau d'anticorps dans le

sang (Wang, et al., 2021). Habituellement, deux types d'anticorps sont mesurés dans un test sérologique : l'IgM et l'IgG (Roda et al., 2021).

Deux principales techniques ont été développées pour la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 :

- **Les tests rapides d'anticorps :**

C'est une technique d'immunodosage à flux latéral qui permet de faire la recherche des IgG, IgM ou IgA humaines contre les antigènes du SRAS-CoV-2. (Carter et al., 2020) (Huang et al., 2020).

- **Tests immunoenzymatiques :**

La plupart des tests immunoenzymatiques utilisés sont basés sur le principe du dosage immuno-enzymatique indirect (ELISA) (Alhajj et al., 2021).

Le principal défi auquel sont confrontées les méthodes sérologiques est la réaction croisée d'anticorps contre des épitopes similaires. En outre, étant donné que les anticorps sont produits pendant des jours à des semaines après l'infection, les tests de diagnostic basés sur les anticorps ne conviennent pas pour un diagnostic précoce ou actif du COVID-19 (Bastos et al., 2020).

VI.3. Détection des antigènes viraux :

Les tests antigéniques sont un autre ensemble de tests immunologiques pouvant être utilisés pour le diagnostic du COVID-19. Ce type de test permet la détection directe des antigènes viraux et peut donc être mis en œuvre pour détecter l'infection en phase aiguë (Taleghani et al., 2020).

Deux principales techniques ont été développées pour la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 :

- **Les tests rapides d'anticorps :**

Ceux-ci permettent l'identification des individus COVID-19 positifs grâce à la détection de la nucléocapside du SRAS-CoV-2 ou des protéines Spike dans des écouvillons prélevés dans les voies respiratoires supérieures du sujet suspecté d'infection (Lee et al., 2021) (Diao et al., 2021).

- **Tests immunoenzymatiques :**

Les tests sandwich commerciaux COVID-19 ELISA à 96 puits contiennent des anticorps immobilisés contre les antigènes du SRAS-CoV-2 au fond de chaque puits capable de lier les antigènes contenus dans les échantillons de sérum des patients (Falzone, et al., 2021).

La sensibilité de détection des tests antigéniques rapides est particulièrement préoccupante et la plupart ont une sensibilité de 50 à 90% (**Parikhani et al., 2021**). Cependant, les tests sérologiques basés sur ELISA sont beaucoup plus fiables que les tests rapides d'antigène; les valeurs de sensibilité et de spécificité de ces tests vont de 75,6 à 100 % (**La Marca et al., 2020**).

VI.4. L'imagerie thoracique :

Au cours de la première vague, la TDM avait été évoquée comme une alternative possible à la RT-PCR. Actuellement, la TDM ne sert pas tant pour la confirmation diagnostique d'une possible pneumonie due au COVID-19, mais bien plus pour l'exclusion de complications (**Elicker et al., 2021**) (**ACR et al., 2020**). Le diagnostic radiologique permet de contribuer également au triage des patients, en permettant par exemple de classer les pneumonies en légères, modérées ou sévères (**Li et al., 2020**). De plus, depuis l'identification d'une incidence relativement élevée d'embolies pulmonaires, l'angio-TDM joue également un rôle diagnostique décisif (**Grillet et al., 2020**) (**Revzin et al., 2020**).

VI.5. Examens complémentaires :

Au stade précoce de la maladie, une numération lymphocytaire normale ou diminuée a été rapportée. De plus, une augmentation des taux sériques d'enzymes ASAT et ALAT et de créatinine a été rapportée chez les patients, ce qui pourrait être le signe d'un dysfonctionnement rénal et hépatique. Alors que la CRP et la VS augmentent chez la plupart des patients, des taux normaux de procalcitonine sont observés (**Wu et al., 2020**). De plus, le taux de D-dimères a une augmentation progressive de la phase aiguë de la maladie et est surtout associé au développement d'une embolie pulmonaire (**Garcia-Olivé, et al., 2020**).

VII. TRAITEMENT :

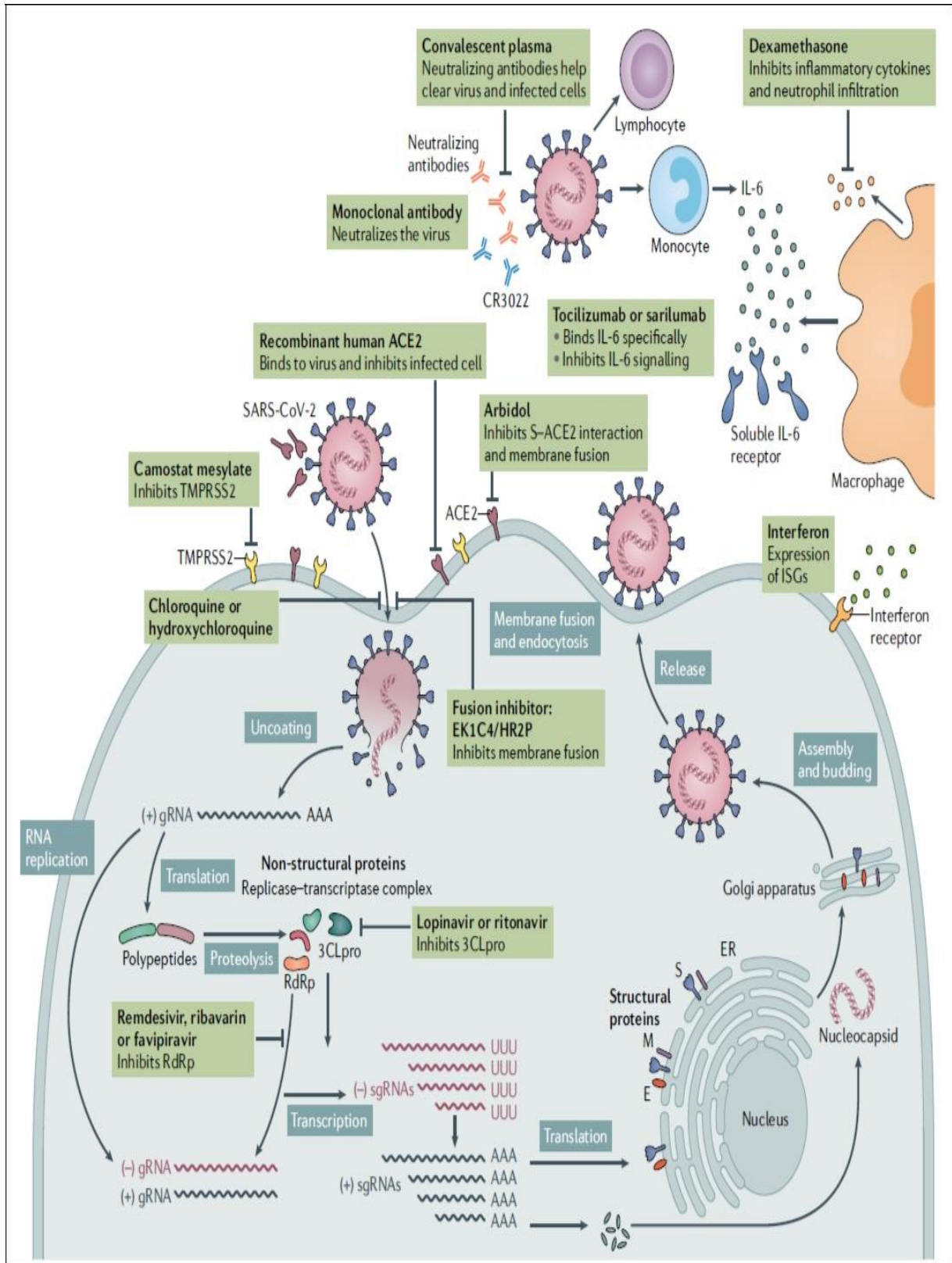


Figure 9 : Cibles thérapeutiques potentielles du SARS-CoV-2 (Hu, et al., 2020).

VII.1. Rôle des agents antiviraux :

Bien qu'il n'y ait pas de traitement antiviral spécifique pour le COVID-19, plusieurs médicaments antiviraux, ont été testés (**figure 9**).

VII.1.1. Le lopinavir et le ritonavir :

Ces deux molécules ont été introduits comme les premiers composés inhibiteurs de protéase pour le traitement du SRAS-CoV appliqués sur des patients adultes (**Shen, et al., 2020**). Cette association seule a eu peu de bénéfices thérapeutiques chez les patients atteints de COVID-19, mais est apparue plus efficace lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres médicaments, y compris la ribavirine et l'interféron bêta-1b. Néanmoins, d'autres essais cliniques à différentes phases sont toujours en cours ailleurs (**Cao, et al., 2020**)(**Hung, et al., 2020**).

VII.1.2. L'hydroxychloroquine et la chloroquine :

L'hydroxychloroquine étant moins toxique avec une activité antivirale puissante contre le SRAS-CoV-2 par rapport au chloroquine, est préféré pour le traitement du COVID-19 (**Bakadia, et al., 2020**). C'est deux molécules ont été proposées comme traitements antiviraux pour la COVID-19 initialement pendant la pandémie (**FDA., 2020**). Mais suite à plusieurs études, les auteurs ont constaté que l'administration d'HCQ n'a pas été associée à un risque considérablement réduit ou accru d'intubation ou de décès des patients atteints de COVID-19. La FDA par la suite a émis une alerte de sécurité et l'American College of Physicians a également déconseillé l'utilisation de la chloroquine ou de l'HCQ pour la COVID-19 (**Ehrenfeld et al., 2020**). En outre, une tentative d'évaluation des taux sériques ou plasmatiques de HCQ de divers patients atteints de maladies rhumatismales recevant ce traitement a révélé qu'il était peu probable que ces taux plasmatiques ou sériques atteignent la concentration indiquée pour inhiber le SRAS-CoV-2 in vitro (cible moyenne 0,48 mg/L par opposition à la cible antivirale de 4/1 mg/L) (**Balevic et al., 2020**).

VII.1.3. Le remdesivir :

Le remdesivir, un analogue nucléosidique et un antivirus à large spectre, est un autre médicament potentiel pour le traitement du COVID-19 qui a démontré une activité antivirale contre le virus in vitro. Suite à plusieurs essais cliniques, ce médicament a reçu l'autorisation

d'utilisation d'urgence de la FDA (Beigel, et al., 2020) (Goldman, et al.,2020)(Spinner, et al., 2020).

VII.2. Les agents immunomodulateurs :

VII.2.1. Les corticostéroïdes :

Plusieurs études ont indiqué que l'utilisation de corticostéroïdes pour les patients atteints de COVID-19 qui ont développé un SDRA pourrait conduire à de meilleurs résultats et réduire le taux de mortalité (Goodarzi, et al., 2020). Cependant, il faut également noter que les stéroïdes peuvent avoir un impact nocif sur la réponse immunitaire de l'hôte contre le virus par l'immunosuppression induite. De plus, les stéroïdes comme la dexaméthasone ont tendance à augmenter les concentrations de facteur de coagulation et de fibrinogène, et induire un état procoagulant en cas de COVID-19 sévère (Parikhani, et al., 2021).

VII.2.2. Le tocilizumab :

L'utilisation d'agents immunomodulateurs, tels que le tocilizumab (inhibiteur de l'IL-6) peut être utile au cours de la tempête cytokinique(Parikhani, et al., 2021). Ce médicament agit en se liant aux récepteurs cellulaires et solubles de l'IL-6 et bloque les voies de signalisation de l'IL-6 et du GM-CSF, ce qui réduit la réponse inflammatoire systémique et améliore les résultats des patients atteints de pneumonie importante (Rodriguez-Guerra, et al.,2021)(Zhao, et al., 2020).

VII.2.3. L'interféron :

Les données in vitro ont montré que le SRAS-CoV-2 est encore plus sensible aux interférons de type I que le SRAS-CoV, ce qui suggère l'efficacité potentielle des interférons de type I dans le traitement précoce du COVID-19 (Mantlo, et al., 2020). D'autres essais cliniques sont en cours à travers le monde pour évaluer l'efficacité de différentes thérapies impliquant des interférons, seuls ou en combinaison avec d'autres agents (Hu, et al., 2020).

VII.2.4. Ciblage d'autres cytokines

Pour faire face à cette tempête de cytokines dans COVID-19, plusieurs autres stratégies thérapeutiques ont été adaptés pour le ciblage de ces cytokines comme les traitements anti-TNF, le baricitinib, le fédératinib et le ruxolitinib(Goodarzi, et al., 2020).

VII.3. Anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 :

Les personnes qui se remettent de COVID-19 développent des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2, et la durée de cette immunité n'est pas claire. Néanmoins, leur rôle en tant qu'agents thérapeutiques dans la gestion du COVID-19 est largement poursuivi dans les essais

cliniques en cours. La FDA a approuvé la thérapie plasma de convalescence dans le cadre d'une EUA pour les patients atteints de COVID-19 gravement mortel (Joyner, et al., 2020). Autres stratégies thérapeutiques à base d'anticorps monoclonaux neutralisants tel que le sotrovimab, le casirivimab, l'imdevimab et les protéines recombinantes ACE2 ; ont été adoptées (Weinreich, et al., 2021)(Gupta, et al., 2021)(Monteil, et al., 2020)(Xia, et al., 2020).

Les produits biothérapeutiques à base des anticorps monoclonales sont une stratégie prometteuse pour le traitement/la prophylaxie immédiate ou dans des situations où les vaccins sont moins efficaces. Ces types de produit peuvent également être rapidement adaptés, sélectionnés ou exploités pour lutter contre les nouveaux variants du virus (Kumar, et al., 2021).

VII.4. Agents prophylactiques :

À l'heure actuelle, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'infection ou de la transmission du COVID-19. Il y a eu des progrès limités dans les traitements prophylactiques, avec un manque de candidats clairs pour les essais (Coltart, et al., 2021).

VIII. VACCINATION COVID-19 :

Le processus de développement d'un vaccin est généralement long et fastidieux. Mais tenant compte de la vitesse pandémique et les innovations cumulatives de la recherche, les vaccins COVID-19 ont été rapidement développés (Ndwandwe, et al., 2021).

VIII.1 Immunité anti-vaccinale :

L'immunité anti vaccinale ressemble à l'immunité développée par l'organisme lors d'une infection naturelle, tandis que les vaccins contiennent souvent des adjuvants pour booster le système immunitaire, ainsi les vaccins peuvent donner des mécanismes différents selon la voie d'administration.

VIII.1.1 La voie d'administration des vaccins :

Il est important de noter que l'infection naturelle induit à la fois des réponses d'anticorps muqueux (immunoglobuline A (IgA) sécrétoire) et des réponses d'anticorps systémiques (IgG). Les voies respiratoires supérieures seraient principalement protégées par les IgA sécrétoires, tandis que les voies respiratoires inférieures seraient principalement protégées par les IgG (Figure 10). Les vaccins administrés par voie intramusculaire ou intradermique induisent principalement des IgG et aucune IgA sécrétoire. Il est donc possible que la plupart

des vaccins induisent une immunité prévenant ou atténuant la maladie, mais pas nécessairement une immunité stérilisante (Krammer et al., 2021).

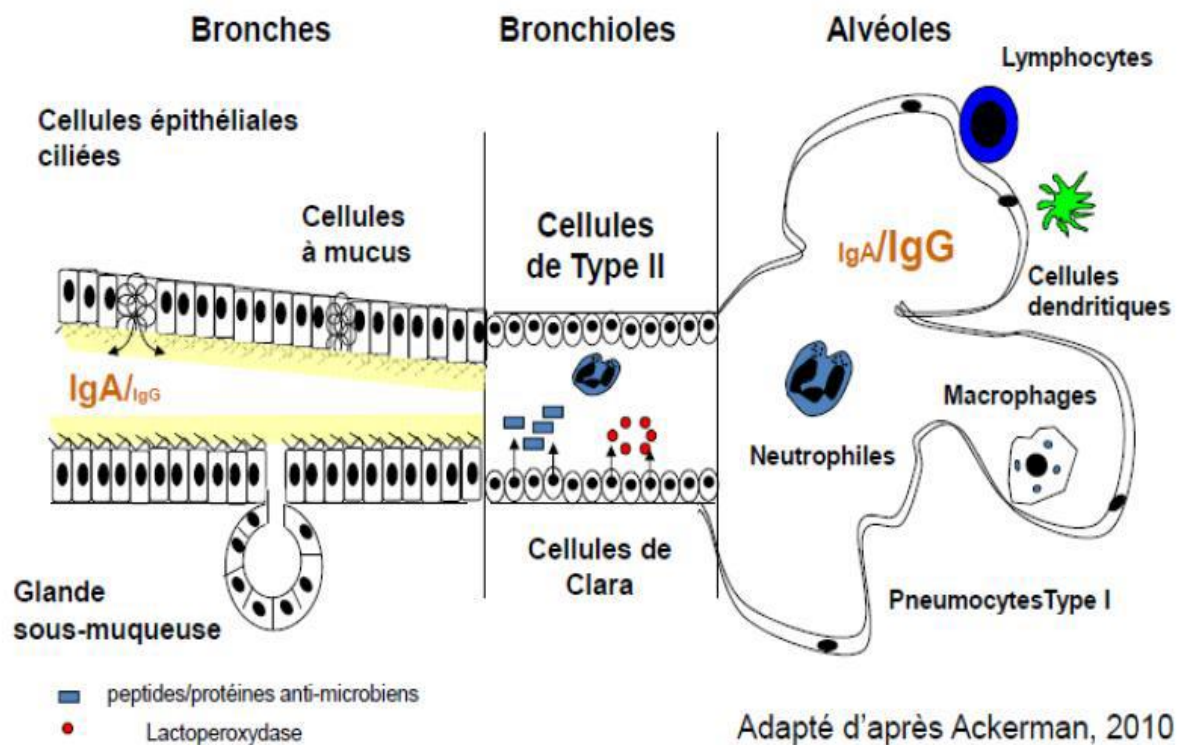


Figure 10. Le système immunitaire respiratoire (Foucras et al., 2021).

Les voies respiratoires humaines inférieures sont principalement protégées par les IgG (l'IgG1 est la plus répandue), le principal type d'anticorps dans le sérum, qui est transporté dans les poumons, et les voies respiratoires supérieures sont principalement protégées par les IgA1 sécrétaires (IgAs1) (Figure 11) (Krammer et al., 2021)..

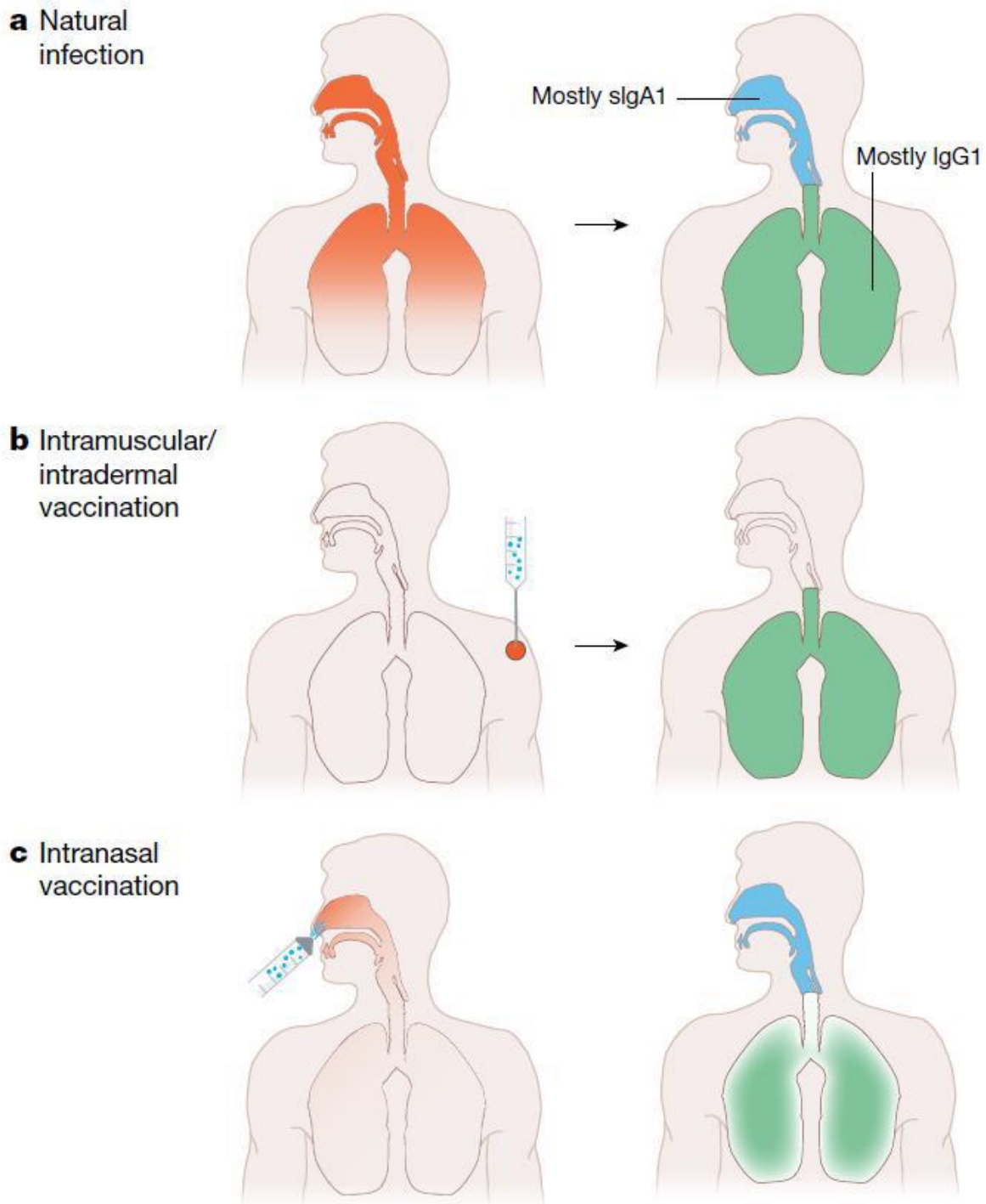


Figure 11 . Réponses immunitaires muqueuses et systémiques à l'infection naturelle par des virus respiratoires et à la vaccination (Krammer et al., 2021).

a, L'infection naturelle par des virus respiratoires induit à la fois une réponse immunitaire systémique, dominée par les IgG1, ainsi qu'une réponse immunitaire muqueuse des voies respiratoires supérieures dominée par les IgA1s. Ce processus peut conduire à une immunité stérilisante pour de nombreux virus respiratoires.

b, La vaccination intramusculaire ou intradermique conduit dans de nombreux cas à une forte induction des IgG sériques mais pas à une induction des IgA muqueuses. Bien que certaines IgG puissent également être trouvées sur les surfaces muqueuses des voies respiratoires supérieures, le manque de sIgA laisse souvent un individu vulnérable à une infection des voies respiratoires supérieures.

c, la vaccination intranasale peut induire efficacement des réponses d'anticorps muqueux, fournissant ainsi potentiellement une immunité stérilisante dans les voies respiratoires supérieures. Cependant, les réponses immunitaires systémiques sont souvent plus faibles après ce type de vaccination.

Actuellement, tous les candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 en développement clinique sont administrés par voie intramusculaire, et très peu de candidats vaccins en développement sont conçus pour induire une immunité muqueuse. Bien que l'immunité muqueuse puisse ne pas être nécessaire pour se protéger d'une maladie grave ou même symptomatique, elle pourrait être nécessaire pour obtenir une protection optimale contre l'infection et la transmission ultérieure du SARS-CoV-2 (**Krammer et al., 2021**).

VIII.1.2 Mécanisme de la réponse immunitaire anti vaccinale

Le vaccin, une fois introduit dans le corps, est détecté par le système immunitaire inné de l'hôte via les PRR qui reconnaissent les PAMP. Le déclenchement de « signaux de danger » suffisants par les antigènes ou les adjuvants du vaccin active les monocytes et les cellules dendritiques. Ils modulent l'expression de leur molécule de surface et produisent des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires entraînant l'extravasation et l'attraction des monocytes, des granulocytes et des cellules NK. Cela conduit à la génération d'un microenvironnement inflammatoire où les monocytes se différencient en macrophages et les cellules dendritiques immatures sont activées et transforment les antigènes en fragments plus petits. Cette activation modifie l'expression des récepteurs homing à la surface cellulaire et déclenche la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques où a lieu l'activation des lymphocytes T et B. Les cellules T CD4⁺ activées sécrètent des cytokines et sont responsables de la poursuite de l'activation des cellules B nécessaires à la bonne génération d'anticorps (**Figure12**) (**Kar et al., 2020**).

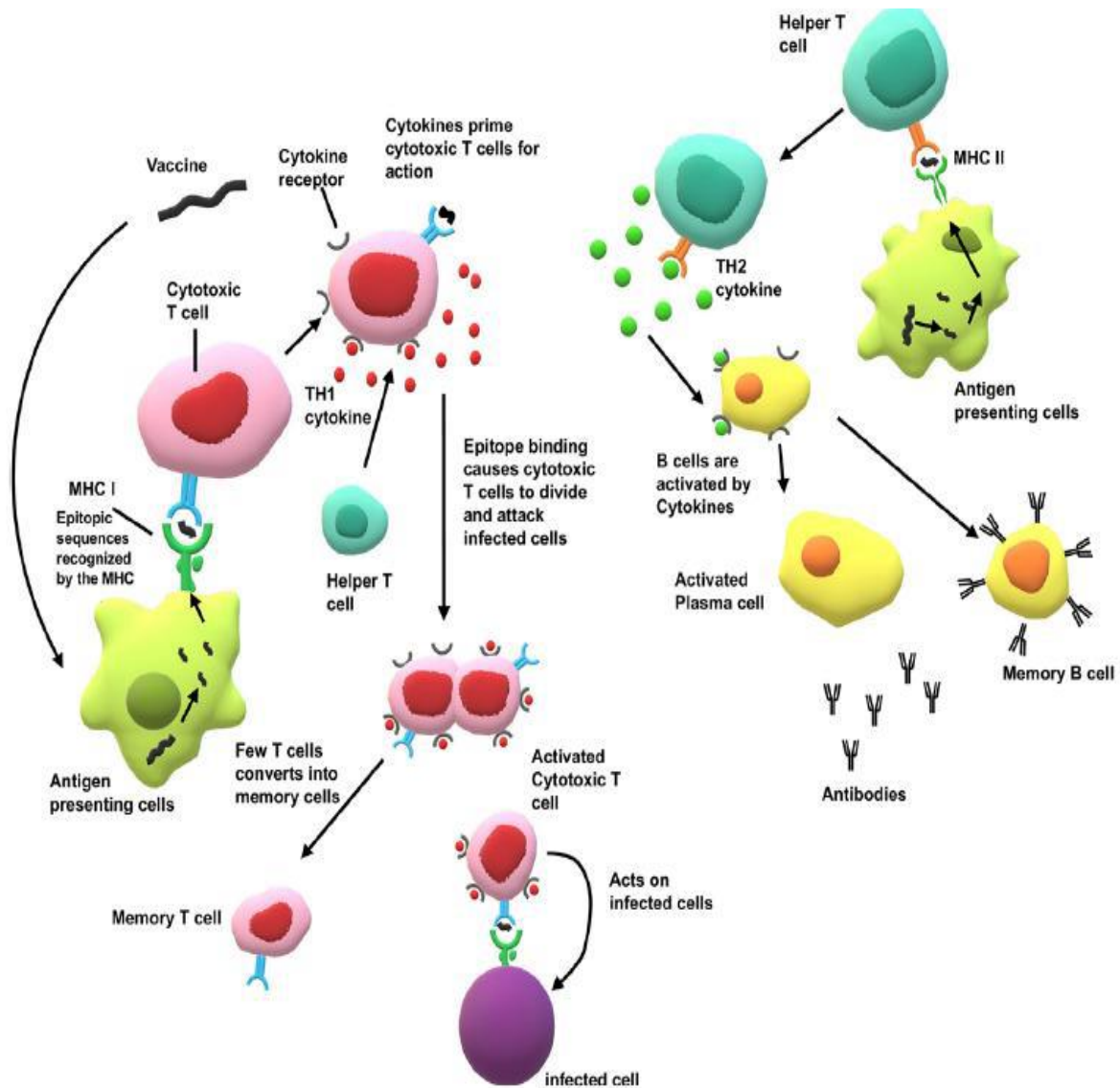


Figure 12. Réponse immunitaire anti vaccinale (Kar et al., 2020).

VIII.2. Types de vaccins contre le covid-19 :

Les vaccins COVID-19 se répartissent en quatre catégories principales utilisant différentes plates-formes : (1) vaccins à virus entier, (2) vaccins à base de protéines, (3) vaccins à vecteur viral et (4) vaccins à acide nucléique (Nagy, et al., 2021).

VIII.2.1. Vaccins à base d'acide nucléique :

Les vaccins à base d'acide nucléique SARS-CoV-2 utilisent des instructions génétiques, sous forme d'ADN ou d'ARN, pour une protéine SARS-CoV-2 qui déclenche une réponse immunitaire. Les vaccins à ADN utilisent un morceau d'ADN codant pour l'antigène, qui est d'abord inséré dans un plasmide bactérien qui fournit un outil simple pour transférer des gènes

entre les cellules. Cela permet à la machinerie hôte de traduire le message de l'antigène en protéine à l'intérieur des cellules (Ndwandwe, et al., 2021).

Les vaccins à ARN, en revanche, codent pour l'antigène d'intérêt dans un ARN messager (ARNm) (Frederiksen, et al., 2020). L'ARN peut être injecté seul, encapsulé dans des nanoparticules ou introduit dans des cellules en utilisant certaines des mêmes techniques développées pour les vaccins à ADN. Une fois que l'ADN ou l'ARN est à l'intérieur de la cellule commence à produire des antigènes, ceux-ci sont ensuite présentés à sa surface, où ils peuvent être détectés par le système immunitaire (Ndwandwe, et al., 2021).

Les nouvelles plates-formes de vaccins ont le grand avantage d'un processus de développement rapide par rapport aux vaccins conventionnels (Pushparajah, et al., 2021) (Brisse, et al., 2020). Cependant, certains défis peuvent limiter leur large application tel que la stabilité en particulier les vaccins à ARNm et cela in vivo après l'administration ou bien au cours de stockage (figure 13) (Sahin, et al., 2014) (Schoenmaker, et al., 2021).

Un nombre considérable de ce type de vaccins contre le SRAS-CoV-2 a été lancés, y compris : le vaccin BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) et le vaccin mRNA-1273 (Moderna) (Ghasemiyeh, et al., 2021).

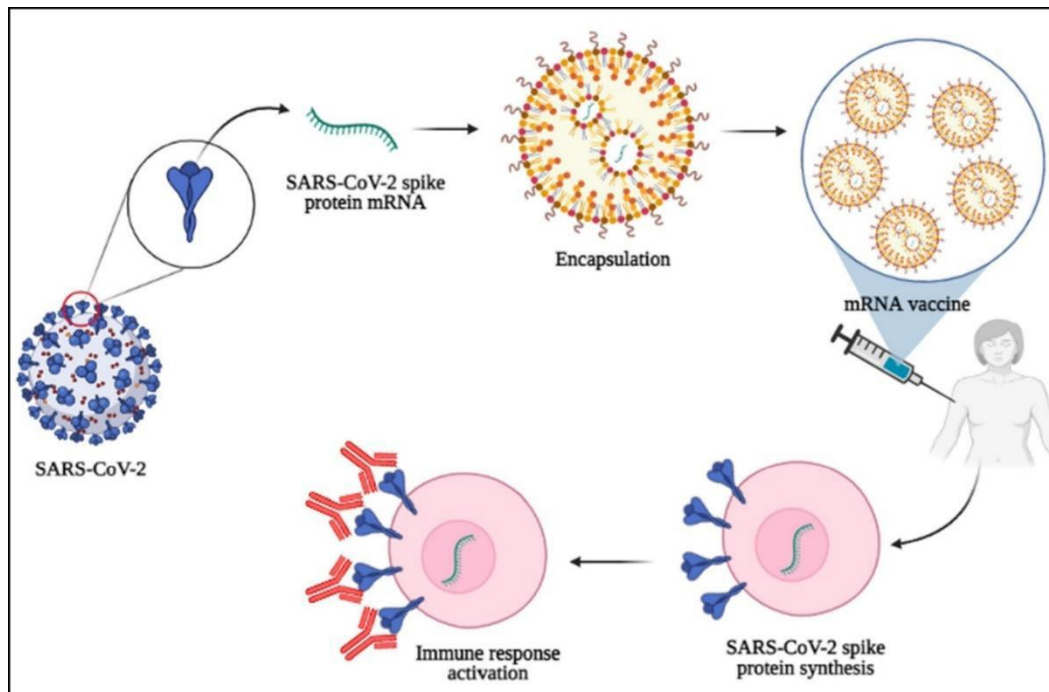


Figure 13 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins SARS-CoV-2 à base d'acide nucléique (Ghasemiyeh, et al., 2021).

VIII.2.2. Vaccins à vecteur viral :

Les vaccins à vecteur d'adénovirus sont des stratégies prophylactiques prometteuses contre les infections à COVID-19. Les adénovirus sont des virus à ADN non enveloppés. Ces virus peuvent être considérés comme la cause d'infections humaines non graves et spontanément résolutive. Afin d'arrêter la réplication virale, les gènes viraux E1 et E3 doivent être omis et remplacés par les antigènes souhaités, y compris les protéines spike du SARS-CoV-2. L'avantage le plus important de l'utilisation des adénovirus comme vecteurs pour le développement de vaccins est leur incapacité à s'intégrer dans le génome humain, ce qui justifiait la sécurité après administration (Mendonça, et al., 2021). Ces vaccins ont le potentiel de fournir des gènes cibles aux cellules, ce qui entraîne une transduction efficace des gènes et une induction de la réponse immunitaire (figure 14) (Kaur, et al., 2020).

Plusieurs vaccins de ce type ont été développés tel que le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/Oxford) et le vaccin Ad26.COV2-S (Johnson & Johnson; Janssen) (Ghasemiyeh, et al., 2021).

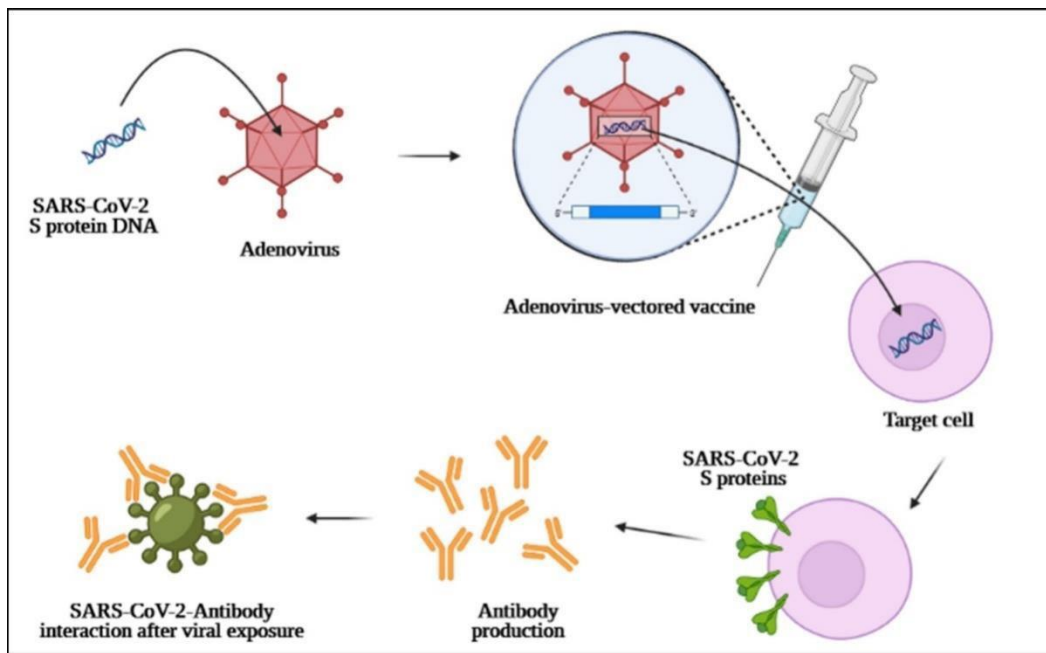


Figure 14 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins SARS-CoV-2 à vecteur adénoviral (Ghasemiyeh, et al., 2021).

VIII.2.3. Vaccins à virus entier :

Les vaccins à virus entier utilisent une forme atténuée ou inactivée du SRAS-CoV-2. Les vaccins vivants atténués utilisent une forme affaiblie du virus, qui peut encore se

développer et se répliquer mais ne provoque pas de maladie. Les vaccins inactivés contiennent des virus dont le matériel génétique a été détruit, ils ne peuvent donc pas infecter les cellules et se répliquer, mais peuvent toujours déclencher une réponse immunitaire (Nagy, et al., 2021).

Les avantages des vaccins à virus entier comprennent le ciblage et la stimulation d'une immunité des muqueuse et cellulaire robuste. Mais l'inconvénient est de craindre qu'il peut conduire à la transmission du virus à des individus non vaccinés puisque ils puissent être excrétés dans les selles des sujets vaccinés. Ce type de vaccin peut également augmenter le risque de recombinaison entre la souche vaccinale et le virus de type sauvage circulant, générant de nouvelles variantes virales (figure 15) (Ndwandwe, et al., 2021).

De nombreux vaccins de ce type existent sur le marché tel que le vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm Beijing) & WIBP-CorV (Sinopharm Wuhan) et le vaccin CoronaVac (Sinovac) (Ghasemiyeh, et al., 2021).

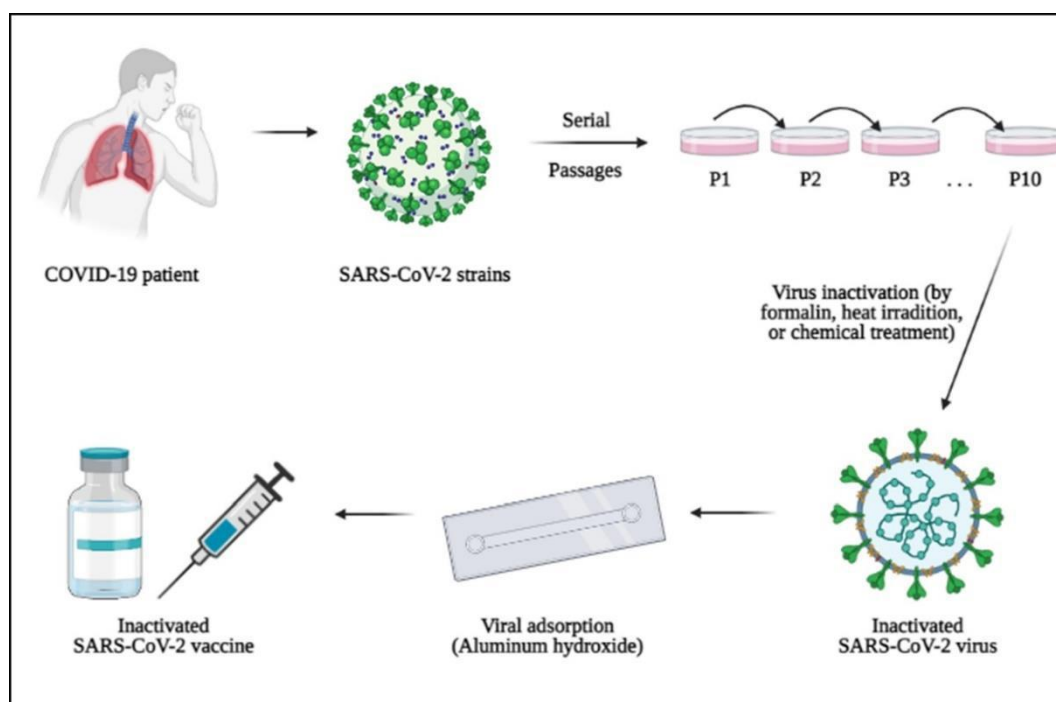


Figure 15 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins inactivés contre le SRAS-CoV-2 (Ghasemiyeh, et al., 2021).

VIII.2.4. Vaccins à base de protéines :

Les vaccins à base de protéines peuvent être composés d'une protéine purifiée du virus, d'une protéine recombinante, de cellules infectées par un virus ou de particules pseudo-

virales. Parmi tous les types de vaccins développés, les vaccins à base de peptides sont les plus sûrs. Cependant, la faible immunogénicité de ces vaccins pourrait être considérée comme un inconvénient qui est résolu en ajoutant les adjuvants qui aident à induire une réponse immunitaire robuste. La protéine S du SARS-CoV-2 est l'antigène le plus approprié pour induire les anticorps neutralisants contre le pathogène (**figure 16**) (Ghasemiyeh, et al., 2021).

Deux vaccins COVID-19 à base de protéines qui sont actuellement approuvés pour un usage humain sont NVX-CoV2373® (Novavax) et EpiVacCorona (Vector Institute) (Ghasemiyeh, et al., 2021).

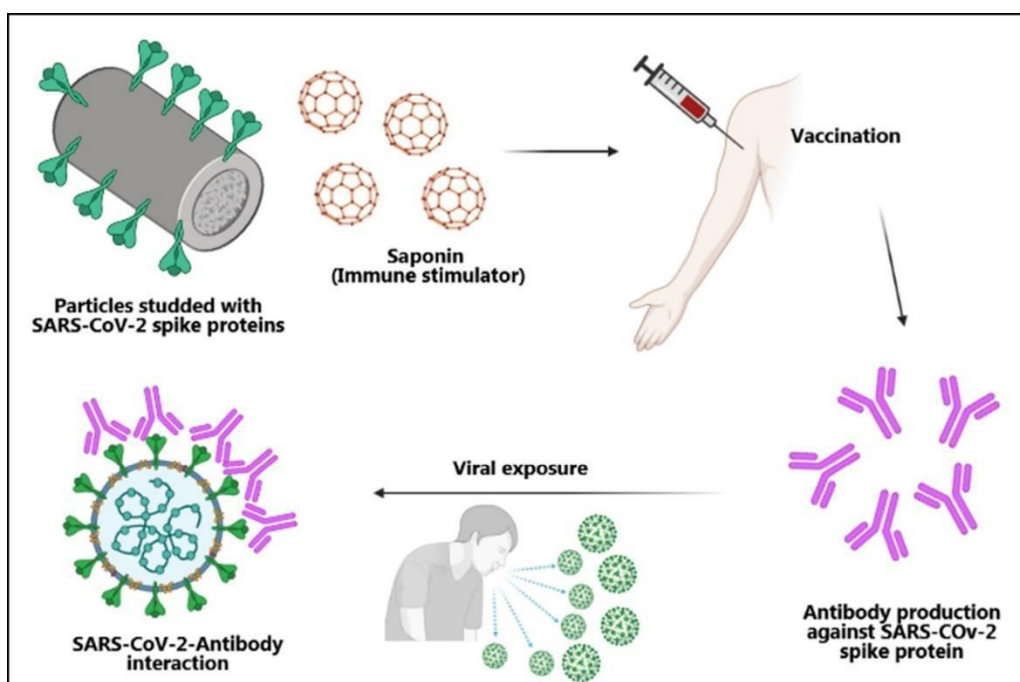


Figure 16 : Une vue schématique du développement du vaccin Novavax COVID-19 (Ghasemiyeh, et al., 2021).

VIII.3. Efficacité du vaccin :

Bien que les titres d'anticorps neutralisants semblent être hautement prédictifs de l'efficacité du vaccin (Khoury, et al., 2021). Il est trop tôt pour connaître la durée de protection offerte par les vaccins actuellement disponibles. Et en l'absence d'études comparatives directes, l'efficacité ne peut pas encore être comparée directement entre différents vaccins COVID-19 pour une multitude de raisons, notamment des critères d'inclusion et des définitions de résultats différents au sein des essais (Sharma, et al., 2021).

VIII.4.Vaccin COVID-19 et autoimmunité :

L'hypothèse centrale proposée pour expliquer le développement de ces syndromes auto-immuns est le mimétisme moléculaire. Selon cette hypothèse, l'antigène administré avec le vaccin, dénommé adjuvants (sels d'aluminium, virosomes, émulsions huile dans eau, complexes immunomodulateurs, squalène, montanide, lipovant et adjuvants xénobiotiques) présente des similitudes structurelles avec les auto-antigènes. Un autre mécanisme est l'activation de « spectateurs innocents », conduisant à des lymphocytes T autoréactifs, à une activation polyclonale et à la propagation d'épitopes ; cependant, les mécanismes pathogènes derrière la corrélation entre les vaccins et les maladies auto-immunes ne sont pas encore complètement élucidés (Jara et al., 2022).

VIII.4.1.Vaccins COVID-19 et anticorps antiphospholipides :

L'activation aberrante de la voie de la coagulation est un événement indésirable grave qui survient rarement après la vaccination contre le COVID-19. Cependant, il représente un aspect clinique important de COVID-19. Le chaînon manquant entre les deux conditions peut être une conséquence des aPL circulants qui se situent à cheval entre le système de coagulation et la réponse immunitaire (Talotta et al., 2021).

Les vaccins COVID-19 actuellement disponibles ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle ou d'urgence de l'EMA et de la FDA. Le processus de développement rapide peut en effet soulever certaines inquiétudes, en particulier concernant les problèmes de sécurité potentiels à long terme. Pourtant, les avantages de l'intervention sur l'arrêt de la propagation de la pandémie de COVID-19 semblent l'emporter sur les risques dérivés d'une caractérisation à plus long terme du profil pharmacologique de ces composés. De plus, les événements thrombotiques post-vaccinaux sont considérés comme des complications extrêmement rares et il existe une incertitude concernant le mécanisme pathogénique sous-jacent (Hampton et al., 2022).

Malgré de nombreux rapports anecdotiques sur le développement d'événements thrombotiques chez les receveurs de vaccins COVID-19, les preuves scientifiques reposant sur des cas publiés dans des revues à comité de lecture sont limitées. Néanmoins, les leçons tirées des vaccins pré-COVID-19 ont enseigné que les atteintes liées au vaccin peuvent être identifiées plusieurs années après la date d'introduction de la campagne de vaccination et après qu'un grand nombre de personnes ont été vaccinées (Hampton et al., 2022).

De plus, les effets secondaires survenant chez une minorité de personnes appartenant à des populations spécifiques (comme les sujets aPL-positifs) peuvent être sous-estimés. En ce qui concerne le problème des caillots sanguins se développant chez les receveurs de vaccins COVID-19, les événements thrombotiques artériels semblent être plus fréquents chez les personnes âgées, tandis que les jeunes semblent plus susceptibles de souffrir de thrombose veineuse ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (**Browne et al., 2022**). Cette observation est conforme à ce qui est rapporté dans le SAPL, où les patients plus âgés et porteurs d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ont tendance à développer des événements ischémiques artériels, tandis que les patients plus jeunes subissent plus fréquemment une thrombose veineuse (**Baroni et al., 2020**).

Compte tenu des similitudes cliniques entre les événements thrombotiques consécutifs à la vaccination contre le COVID-19 et le SAPL, une théorie pathogénique pour cet événement indésirable rare a été proposé, et qui englobe une positivité aPL préexistante ou de novo. Plus précisément, les vaccins à base de vecteurs adénoviraux peuvent contenir des épitopes capables d'induire la synthèse d'aPL grâce à un mécanisme de mimétisme moléculaire. De plus, cette formulation vaccinale induirait une thrombocytopénie et une activation plaquettaire. Les vaccins à base d'ARNm peuvent plutôt déclencher une voie plus complexe, caractérisée par l'activation des TLR, la génération d'une réponse IFN de type I, la NETosis et l'initiation directe de la cascade de coagulation. En raison de leur structure moléculaire liposomale, les vaccins à ARNm peuvent également perturber l'interaction physiologique entre les plaquettes et les cellules endothéliales, et conduire ces cellules vers un phénotype pro-inflammatoire et pro-coagulant. Les troubles tardifs de la coagulation survenant chez les receveurs de vaccins COVID-19 pourraient également être attribués aux anticorps anti-idiotypes, qui se développent généralement 1 à 3 mois après la vaccination. On peut émettre l'hypothèse que des anticorps anti-idiotypes réagissant contre des anticorps anti-spike et portant l'image interne du déterminant antigénique primitif pourraient reconnaître des épitopes au sein de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)2 exprimée sur les plaquettes. La liaison suivante des anticorps anti-idiotypes à l'ACE2 plaquettaire pourrait favoriser l'agrégation et l'activation plaquettaires de la même manière que l'infection par le SRAS-CoV-2 (**figure 17**) (**Zhang et al., 2020**) (**Talotta et al., 2021**).

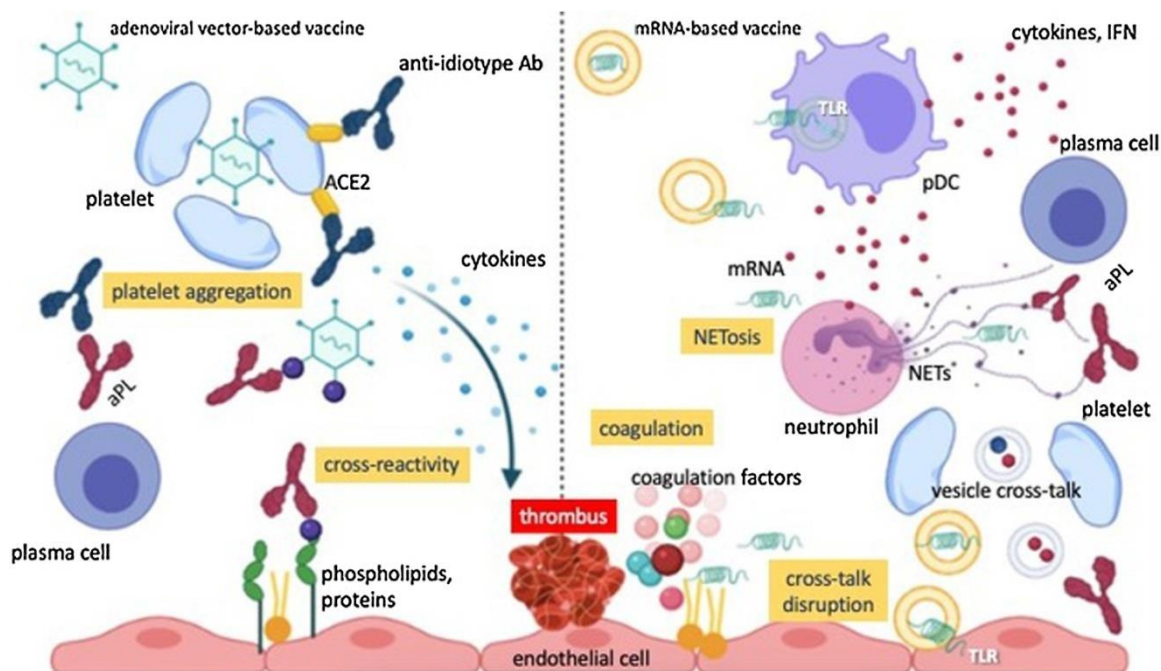


Figure 17 . Voies immunothrombotiques hypothétiques déclenchées par les vaccins COVID-19 (Talotta et al., 2021).

Le côté gauche de l'image représente le scénario potentiel survenant après l'administration de vaccins à base de vecteurs adénoviraux. Ce dernier peut induire l'agrégation des plaquettes et leur séquestration dans le système réticulo-endothélial, contribuant ainsi à la thrombocytopénie et à l'activation plaquettaire. De plus, les épitopes adénoviraux peuvent réagir de manière croisée avec des épitopes au sein d'auto-complexes de protéines et de lipides anioniques, donnant lieu à des aPL. Les anticorps anti-spike peuvent déclencher après plusieurs semaines la génération d'anticorps anti-idiotypes, capables de favoriser l'activation plaquettaire par l'interaction avec l'ACE2 plaquettaire. Ce dernier mécanisme pourrait potentiellement avoir lieu également après immunisation avec des vaccins à base d'ARNm (Talotta et al., 2021).

Le côté droit de l'image représente plutôt le scénario qui peut se produire avec les formulations de vaccin à base d'ARNm. Des quantités minimales d'ARNm libérées de manière indésirable par les capsules liposomales peuvent activer les récepteurs de type Toll dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes et contribuer à la synthèse des cytokines liées à l'IFN de type I. Ceux-ci peuvent favoriser la production d'aPL à partir de plasmocytes et de NETosis. De plus, l'ARNm peut favoriser l'initiation de la cascade de coagulation en activant les facteurs de coagulation VII, XI et XII. Enfin, les formulations liposomales peuvent interférer avec la diapason physiologique se produisant entre les plaquettes et les cellules

endothéliales et favoriser l'activation des plateformes inflammasomes dans les cellules endothéliales et donc la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Talotta et al., 2021).

VIII.4.2. Thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin :

Il existe plusieurs mécanismes putatifs par lesquels le vaccin COVID-19 déclenche une thrombocytopénie thrombotique immunitaire. Premièrement, Greinacher et ses collègues ont considéré que la vaccination contre le COVID-19 provoque une TTI rare médiée par l'activation d'anticorps contre le PF4 qui stimulent les plaquettes via leurs récepteurs Fcγ. Cet effet indésirable rare ressemble extrêmement à la présentation clinique du thrombocytopénie induite par l'héparine à médiation immunitaire classique qui survient après une exposition à l'héparine. L'activation du complément déclenchée par les anticorps anti-PF4 semble être impliquée dans le , thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin (TTIV). Les complexes immuns contenant PF4 peuvent être reconnus par C1q, qui se lie à la partie Fc de la molécule d'IgG, entraînant ainsi l'activation de C3, l'amplification des réponses du complément et la génération en aval de puissants médiateurs et effecteurs pro-inflammatoires, aboutissant à l'amélioration de la thromboinflammation (figure 18) (Greinacher et al., 2021).

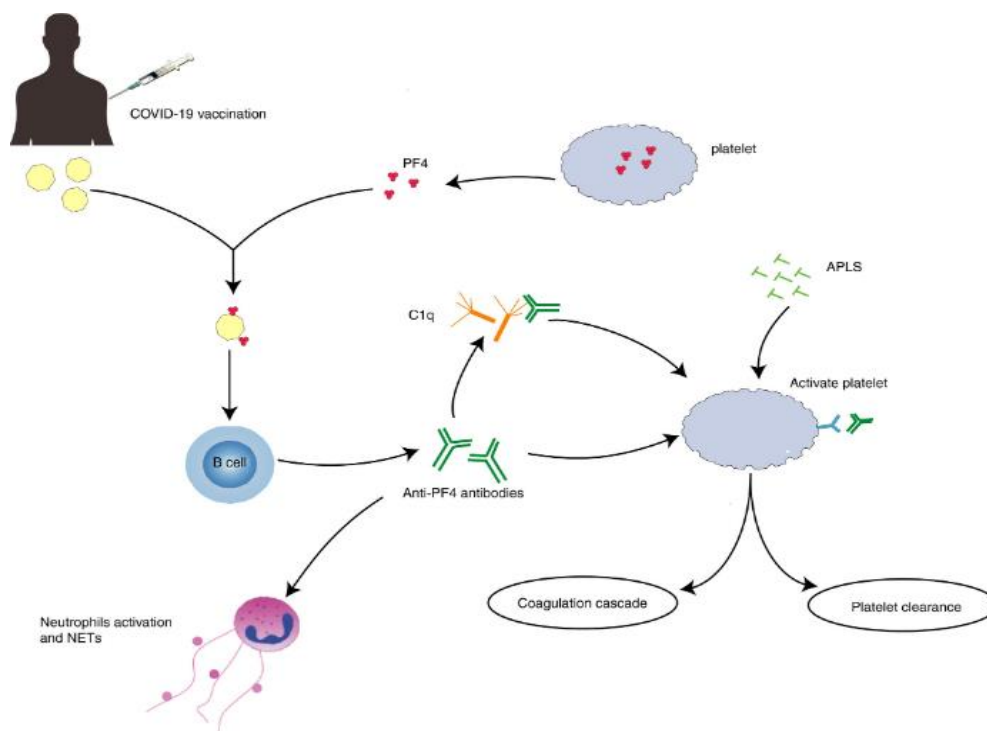


Figure 18 : Représentation schématique des mécanismes induisant une TTIV après la vaccination contre le COVID-19 (Chen et al., 2022).

VIII.4.3.Purpura thrombopénique immunologique :

Récemment, il y a de plus en plus de preuves qu'un nouveau PTI s'est produit après la vaccination contre le COVID-19. Le premier cas de PTI était une femme de 28 ans, qui présentait de la fièvre, de la fatigue et des maux de tête, associés à un purpura sur le tronc, les extrémités et des lésions hémorragiques dans la cavité buccale suite à l'administration d'AZD1222 (**Candelli et al., 2021**). Perricone et al. avait précédemment résumé un ensemble de cas de PTI liés à la vaccination. Cela peut être impliqué dans le mimétisme moléculaire selon lequel les anticorps pathogènes se lient aux plaquettes et aux mégacaryocytes, entraînant une thrombocytopénie par opsonisation, activation du complément et voies apoptotiques (**Perricone et al., 2014**).

VIII.4.4.Le syndrome de Guillain Barré :

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est induit par certaines infections telles que le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr et le virus Zika (**Leonhard et al., 2019**). Des études antérieures ont montré que le SGB était associé aux vaccins contre la rage, les hépatites A et B et la grippe. De nouvelles preuves ont indiqué que le SGB pourrait survenir après la vaccination contre la COVID-19. Compte tenu des preuves rapportés dans la littérature, la majorité des cas de SGB partageaient certaines caractéristiques cliniques similaires. Premièrement, un intervalle de 1 à 3 semaines entre la vaccination et l'apparition des symptômes confirme une relation causale temporaire. Deuxièmement, une faiblesse bifaciale avec paresthésie des membres, douleurs dorsales et polyneuropathie démyélinisante sont des symptômes courants de l'apparition du SGB après la vaccination. Enfin, la plupart des patients ont un bon pronostic et répondent bien aux IgIV (**Lunn et al., 2020**).

VIII.4.5.Maladies hépatiques auto-immunes :

Des déclencheurs environnementaux (par exemple, les virus, les médicaments et les produits à base de plantes) pourraient induire une perte d'auto-tolérance aux auto-antigènes hépatiques. Des études antérieures ont suggéré que les vaccins contre la grippe et l'hépatite A peuvent provoquer une AIH (**Berry et al., 2007**) (**Sasaki et al., 2018**). Cependant, de nouvelles preuves ont révélé quelques cas concernant l'apparition de maladies hépatiques auto-immunes après le vaccin COVID-19. D'après les rapports de cas actuels, le type de vaccin qui cause l'hépatite auto-immune est principalement le vaccin à ARNm produit par Pfizer-BioNTech et Moderna. Le délai moyen d'apparition des symptômes après la vaccination est de 13 jours,

allant de 4 à 26 jours. Les principales manifestations cliniques comprennent la jaunisse, l'hépatite d'interface et des tests de la fonction hépatique anormaux. Bien que le lien de causalité entre le vaccin SARS-CoV-2 et l'AIH ne puisse être définitivement établi, ces rapports de cas suggèrent que cette association pourrait être plus qu'une coïncidence. Le délai raisonnable reliant la vaccination à l'apparition typique des symptômes et aux résultats de laboratoire, ainsi qu'une bonne réponse au traitement, valident davantage l'association entre l'AIH et la vaccination contre le SRAS-CoV-2. Cependant, la grossesse ou la consommation de drogue peuvent servir de facteurs de confusion qui exagèrent cette association. Plus de preuves sont nécessaires pour élucider davantage la causalité exacte (**Chen et al., 2022**).

VIII.4.6. Autres manifestations auto-immunes :

En plus des complications décrites ci-dessus, d'autres manifestations auto-immunes ont été rapportées dans certains cas, comme le LED, la néphrite lupique et la maladie de Basedow. Plusieurs rapports ont également révélé que la maladie de Graves peut survenir après la vaccination contre le SRAS-CoV-2, qui est vraisemblablement impliquée dans une réponse immunitaire pathogène déclenchée par les adjuvants du vaccin [132, 133] (**Pierman et al., 2021**) (**Vera-Lastra et al., 2021**). Alors que les programmes de vaccination sont déployés à l'échelle mondiale, les phénomènes auto-immuns émergents font progressivement surface. Le programme de surveillance post-vaccinale et le suivi continu sont justifiés pour assurer la collecte de données sur ces associations afin d'évaluer la causalité (**Chen et al., 2022**).

OBJECTIF

OBJECTIFS DU MEMOIRE :

La présente étude a pour objectif d'évaluer l'apparition des aPL chez les patients atteints du COVID19, les sujets vaccinés et les témoins sains.

Les objectifs secondaires sont :

- Déterminer les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de COVID19 dans notre population.
- Déterminer les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets vaccinés contre la COVID19
- Prévoir les risques liés à la vaccination chez notre population
- Déterminer la corrélation des aPL avec la sévérité de la maladie.
- Déterminer la corrélation des aPL avec les évènements thromboemboliques.
- Déterminer la corrélation des aPL avec les paramètres biologiques (D-Dimère, Plaquettes, Taux de lymphocytes).

**PARTIE
PRATIQUE**

I. PATIENTS ET METHODES :

I.1. Type, lieu et période d'étude :

Il s'agit d'une étude cas témoins comparative qui s'est déroulée au niveau du Laboratoire d'Immunologie du CHU de Blida, s'étalant sur une période de 14 mois allant de Février 2021 à Avril 2022.

I.2. Population :

L'étude a été faite sur un nombre de participants devisés en 03 populations :

I.2.1. Population 01 : patients atteints de COVID 19

Les patients de cette population est constitué de 106 patients qui sont présenté une infection par le SARS-CoV-2. Ils étaient admis dans les différentes structures de prise en charge des malades COVID-19 au niveau du CHU de Blida.

Critère d'inclusion :

Nous avons retenu comme critère d'inclusion :

- Patients adultes (âge \geq 18 ans) ;
- Des patients présentant une infection COVID-19 confirmée par un examen de diagnostic (PCR, test antigénique ou scanner) ;
- Le délai d'apparition des premiers symptômes supérieur à 10 jours.

Critère de non inclusion :

Nous avons exclu de notre étude les patients répondants aux critères suivants :

- Présence de maladies auto immunes antérieures notamment le SAPL ;
- Femmes enceintes ;
- Les patients dont les données sont incomplètes ou non exploitables ;
- Les prélèvements pour lesquels les critères biologiques n'étaient pas respectés.

I.2.2. Population 02 : sujets vaccinés contre la COVID 19

Cette population est constituée de 38 sujets vaccinés contre la COVID 19 (vaccin AstraZeneca) au niveau de la structure de vaccination de l'EPH Mohamed Boudiaf de la wilaya de Médéa.

Critère d'inclusion :

Nous avons retenu comme critère d'inclusion :

- Sujets adultes (âge \geq 18 ans) ;
- Des sujets vaccinés contre la COVID 19
- Le délai entre la vaccination et le prélèvement est plus que 1 mois.

Critère de non inclusion :

Nous avons exclu de notre étude les sujets répondants aux critères suivants :

- Présence de maladies auto immunes antérieures notamment le SAPL ;
- Femmes enceintes ;
- Les patients dont les données sont incomplètes ou non exploitables ;
- Les prélèvements pour lesquels les critères biologiques n'étaient pas respectés.

I.2.3. Population 03 : témoins sains

Cette population inclus des sujets témoins qui répondent aux critères suivants :

Critère d'inclusion :

Nous avons retenu comme critère d'inclusion :

- Sujets adultes (âge \geq 18 ans) ;
- Des sujets sains qui ne présentent aucun antécédent de maladies
- Des sujets qui n'ont pas été infecté par le SARS-CoV-2

Critère de non inclusion :

Nous avons exclu de notre étude les sujets répondants aux critères suivants :

- Des sujets qui ont déjà été infecté par le SARS-CoV-2
- Présence de maladies auto immunes antérieures notamment le SAPL ;

I.3. Recueil des données :

I.3.1. Population 01 : patients atteints de COVID 19

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation comme outil de collecte des données (**ANNEXE I**).

Les données recueillies ont porté sur :

a. Données globales :

Les données générales recueillies pour chaque patient sont :

- L'identité du patient ;
- Les données sociodémographiques à savoir : sexe, tranche d'âge, résidence ;

- Mortalité ;
- Les antécédents principaux :
 - Atteinte pulmonaire ;
 - Diabète ;
 - Hypertension artériel (HTA) ;
 - Pathologies cardiovasculaires ;
 - Antécédents de complications thromboemboliques ;
 - Obésité ;
 - Atteintes rénales ;
 - Atteintes neurologiques ;
 - Pathologies digestives (pancréatite, cirrhose, hépatite) ;
 - Néoplasie.

b. Données cliniques :

Les signes cliniques relevés sont :

- Les symptômes généraux : fièvre, asthénie, céphalée, amaigrissement, arthralgies myalgies ;
- Complications thromboemboliques : embolie pulmonaire, AVC, thromboses veineuse ou artériel, thrombophlébite ;
- Troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissement, trouble de transit, mélaena et rectorragies ;
- Trouble neurologiques : convulsions, altération de la conscience ;
- Atteinte cardiaque ;
- Atteinte rénale ;
- Atteinte hépatiques

Date d'apparition des premiers symptômes.

c. Données diagnostiques :

Les résultats des examens de diagnostic de l'infection COVID-19 ont été également recueillis.

Les outils utilisés étaient :

- **Les méthodes moléculaires (RT-PCR)** basée sur un processus d'amplification génique composé de différentes étapes. Elle constitue actuellement la norme de référence pour diagnostiquer une infection par le SRAS-CoV-2, proposée par l'OMS et la Food and Drug Administration (FDA).

- **Les tests antigéniques** : un test qui permet la détection directe des antigènes viraux et peut donc être mis en œuvre pour détecter l'infection en phase aiguë.
- **L'imagerie thoracique** : au cours de la première vague, la TDM avait été évoquée comme une alternative possible à la RT-PCR.

d. Données biologiques :

Il a été démontré par plusieurs études qu'au cours du stade précoce de la maladie, une numération lymphocytaire normale ou diminuée peut être retrouvée. De plus, le taux de D-dimères a une augmentation progressive au cours de la phase aiguë de la maladie et est surtout associé au développement d'une embolie pulmonaire (**Garcia-Olivé, et al., 2020**). Les résultats des bilans biologiques de nos patients, impliquant le taux des D-dimères, des lymphocytes et des plaquettes, ont été également recueillis.

e. Autres données :

- **La saturation des patients :**

Les valeurs normales de la SpO₂ sont de 95% pour un jeune individu assis et de 93% à partir de 70 ans. Comme l'erreur relative sur la mesure de l'oxymètre de pouls est comprise entre 2 et 3 %, la valeur cible de la SpO₂ chez les patients atteints de COVID-19 et présentant une insuffisance respiratoire doit être au moins égale à 92 %, quel que soit le stade de la maladie. Les valeurs de la SpO₂ ont été reportées pour la totalité de nos patients.

- **Le pourcentage de l'infiltration pulmonaire :**

L'imagerie thoracique permet de contribuer au triage des patients, ce qui nous a permis de classer nos patients en fonction des lésions en :

- Minimales (<10%) ;
- Modérées (10-25%) ;
- Etendues (25-50%) ;
- Sévères (50-75%) ;
- Critiques (>75%). (**Li, Kunwei, et al 2020**)

I.3.2. Population 02 : sujets vaccinés contre la COVID 19

Nous avons utilisé une fiche de renseignements comme outil de collecte des données (**ANNEXE II**).

Les données recueillies ont porté sur :

a. Informations générales :

Les données générales recueillies pour chaque patient sont :

- L'identité du sujets vaccinés ;
- Les données sociodémographiques à savoir : sexe, âge, résidence ;

b. Informations liées aux antécédents de pathologies :

- Diabète ;
- Hypertension artériel (HTA) ;
- Pathologies cardiovasculaires ;
- Autres

c. Informations liées aux antécédents de COVID 19 :

- L'examen de confirmation de l'infection au SARS-CoV-2 ;
- Date de l'infection;
- Symptômes associés à l'infection.

d. Informations liées à la vaccination :

- Nom du vaccin administré;
- Date de vaccination;
- Symptômes associés à la vaccination.

I.4. Matériels et méthodes :

I.4.1. Prélèvements sanguins:

Le sang total périphérique a été prélevé sur tube sec (sans anticoagulant) après ponction veineuse, puis coagulé. Le sérum a été obtenu après centrifugation. La conservation a été effectuée à -20°C dans la sérothèque du laboratoire.

I.4.2. Protocole de l'étude :

Tous les patients de nos deux séries ont bénéficié d'un bilan d'auto-immunité englobant la recherche des autoanticorps suivants:

- Auto-anticorps anti phospholipides (anti Cardiolipines et anti-B2GPI) par technique ELISA (enzyme-linkedimmunosorbentassay) (Quatalite®) d'isotype IgM et IgG ;

I.5. Technique de dosage :

• Principe de la procédure :

La recherche d'anticorps anti-cardiolipine et anticorps anti- β 2Gp1 a été faite par technique ELISA indirecte QUANTA Lite®. C'est une technique immunologique basé sur l'interaction antigène/anticorps. L'anticorps recherché se fixe sur un antigène déjà coaté sur un support

solide. Un deuxième anticorps conjugué à une enzyme permet de révéler la fixation de l'anticorps recherché grâce à une réaction colorée produite après addition du substrat de cette enzyme. La lecture se fait à l'aide d'un spectrophotomètre.

Tous les tests ont été effectués conformément aux instructions du fabricant, y compris la vérification des calibrateurs et des contrôles.

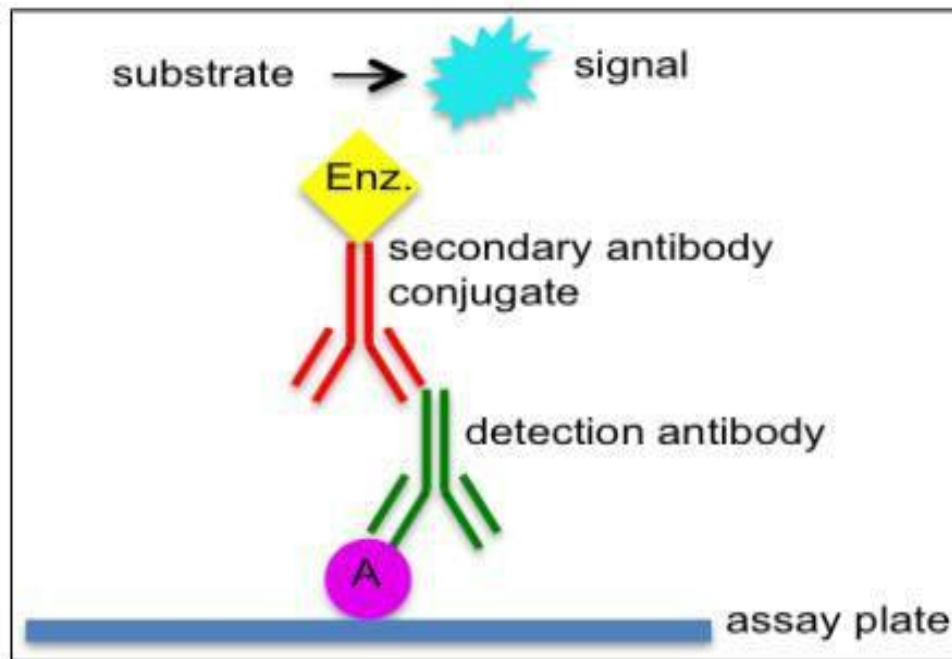


Figure 19 : Principe de la technique immunoenzymatique ELISA.

Le seuil de positivité retenu pour les anticorps anti-cardiolipine est :

- 15 UGPL/ml pour les anti-cardiolipine d'isotype IgG ;
- 15 UMPL/ml pour les anti-cardiolipine d'isotype IgM. Le seuil de positivité retenu

pour les anticorps anti- β 2Gp1 est :

- 20 UI/ml pour les anti- β 2Gp1 d'isotype IgG et IgM.

II. RESULTATS :

II.1. Caractéristiques des populations étudiées :

II.1.1. Population 01 (patients atteints de COVID 19) :

II.1.1.1. Répartition des patients en fonction de l'âge :

Notre population d'étude a été constituée de 49 (46.23%) femmes et 57 (53.7%) hommes avec une médiane d'âge de 62 ans et des extrêmes allant de 19 à 90 ans. On note une légère prédominance masculine chez les patients avec un sex-ratio de 1,1 H/1F.

Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge :

Caractéristiques	Patients N = 106
Médiane d'âge	62 ans
Nombre d'hommes	57 (53.7%)
Nombre de Femmes	49 (46.23%)

II.1.1.2. Répartition des patients en fonction des services et des outils diagnostic :

Le diagnostic a été confirmé sur la base des tests biologiques positifs et d'images radiologiques en faveur d'une infection Covid-19. En effet, 31 (29.25%) patients ont bénéficié d'un test RT-PCR, 62 (58.49%) ont été diagnostiqués à l'aide d'un test antigénique et enfin 13 (12.26%) patients ont eu recours au scanner.

Concernant les services de recrutement, notre étude a porté sur 29 (27, 36%) patients admis au service de réanimation COVID-19. Le reste des patients soit 77 (72, 64%) a été réparti sur les différentes structures de prise en charge des patients COVID-19 au niveau de la wilaya de Blida.

Tableau 5: Répartition des patients selon les services et les outils diagnostic

Caractéristiques	Patients N = 106
Service d'admission :	
- Réanimation	29 (27, 36%)
- Autres	77(72, 64%)
Outils de Diagnostic	
- RT-PCR	31 (29.25%)
- Test antigénique	62 (58.49%)
- Scanner thoracique	13(12.26%)

II.1.1.3. Répartition des patients en fonction des facteurs de comorbidités :

En ce qui concerne les principaux facteurs de risque préexistants rapportés seuls par les patients affectés, il a été constaté que la majorité avaient une l'hypertension artérielle 44% (47/106) suivi du diabète 35% (37/106), les cardiopathies ont été retrouvées dans 10% (11/106) des cas, obésité 8% (8/106), pneumopathies 6% (6/106) et les néphropathies à 5% (5/106).

Tableau 6: Répartition des patients selon les facteurs de comorbidités

Facteurs de comorbidités préexistants	Patients N=106
Hypertension artérielle	47 (44%)
Diabète	37 (35%)
Cardiopathie	11 (10%)
Obésité	8 (8%)
Pneumopathies	6 (6%)
Néphropathies	5 (5%)
Autres	34 (32%)

II.1.1.4. Répartition des patients en fonction des manifestations cliniques :

Les patients inclus dans notre population présentaient divers manifestations cliniques. Le signe le plus fréquent était la fièvre chez 78.3 % des patients suivis de l'asthénie (59.43 %), des céphalées (40.57 %), des arthralgies (35.85 %), des myalgies (33.02 %), dyspnée (32,08%), l'anosmie et l'agueusie (28,30 %), une toux persistante (18.87 %). D'autres symptômes ont été également rapporté tel que les vomissements (4.72%), tachycardie (2.83%), diarrhées (1.89%) et convulsion (1.89%).

Un syndrome de détresse respiratoire était constaté chez 27.36% (29/106) des patients. Des évènements thromboemboliques étaient également décrits chez 10,38% (11/106) des patients se manifestant par des embolies pulmonaires, des accidents vasculaires cérébrales et des thromboses veineuses des membres inférieures.

Tableau 7: Répartition des patients selon les manifestations cliniques

Manifestations cliniques	Patients (%)
Fièvre	78.3 %
Asthénie	59.43 %
Céphalées	40.57 %
Arthralgies	35.85 %
Myalgies	33.02 %
Dyspnée	32,08%
Anosmie et agueusie	28,30 %
Toux persistante	18.87 %
Dyspnée	4.72%
Tachycardie	2.83%
Diarrhées	1.89%
Convulsion	1.89%.
SDRA	27.36%
Evènements thromboemboliques	10,38%

II.1.1.5. Répartition des patients en fonction de la sévérité de la maladie COVID-19 :

La classification des patients en catégories a été faite en se basant sur les manifestations cliniques décrites chez nos patients, le pourcentage de la saturation en oxygène SpO₂, le degré des lésions pulmonaires ainsi que d'autres critères de classification décrites par l'OMS (ANNEXE II).

Dans notre étude, 16.04% (17/106) de nos patients présentaient une forme bénigne de la maladie, 27.36% (29/106) avaient une forme modérée, 23.58% (25/106) sévère et enfin 33.02% (35/106) présentaient une atteinte critique.

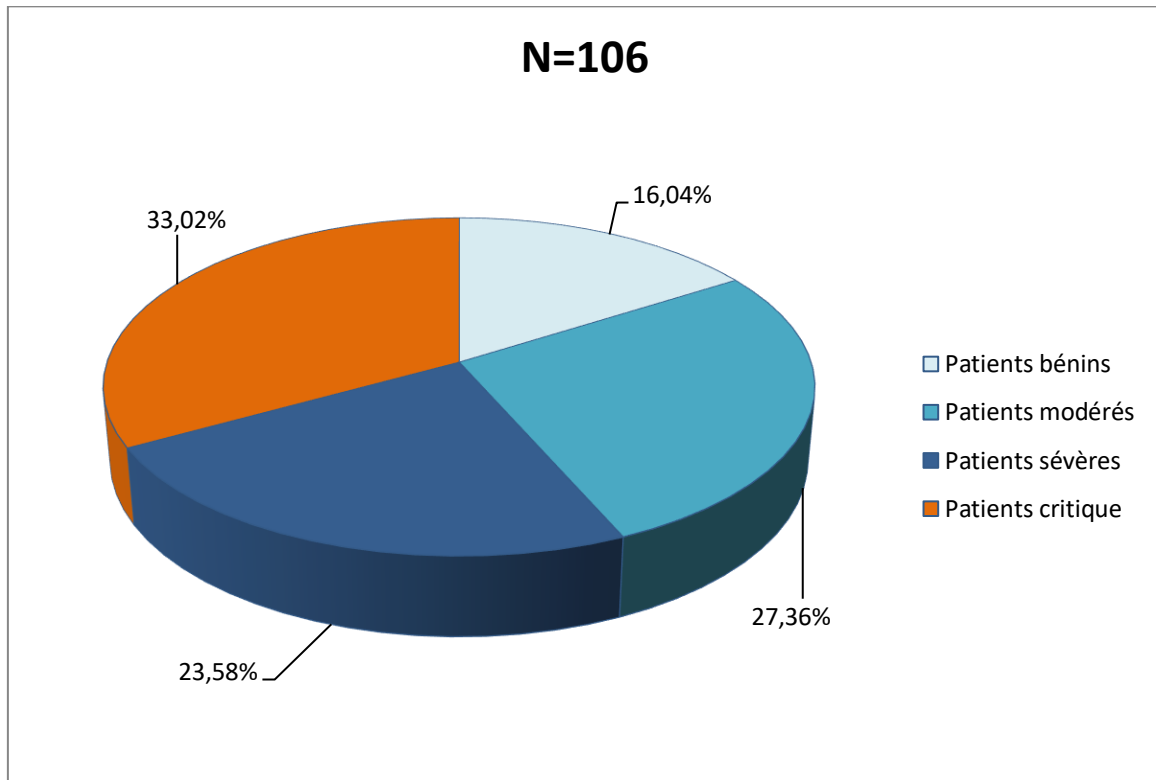


Figure 20 : Répartition des patients selon la sévérité de la maladie COVID-19

II.1.2. Population 02 (sujets vaccinés contre la COVID 19) :

II.1.2.1. Répartition des sujets vaccinés en fonction de l'âge et du sexe :

Cette population a été constituée de 09 (23,68%) femmes et 29 (76,32%) hommes avec un médiane d'âge de 56,5 ans et des extrêmes allant de 35 à 81 ans. On note une nette prédominance masculine avec un sex-ratio 3H/1F.

Tableau 8: Répartition des sujets vaccinés en fonction de l'âge et du sexe :

Caractéristiques	Sujets N = 38
Médiane d'âge	56,5 ans
Nombre d'hommes	29 (76,32%)
Nombre de Femmes	09 (23,68%)

II.1.2.2. Répartition des sujets vaccinés en fonction des antécédents de pathologies :

En ce qui concerne les antécédents de pathologies, il a été constaté que la moitié de sujets vacciné avaient des antécédents 50% (19/38), dont : 47% (18/38) avaient une hypertension artériel, suivi du diabète 23% (09/38), obésité 10% (04/38) et un seul sujet avait

un antécédent de cardiopathie 2% (01/38). La deuxième moitié de cette population n'ont pas présentait ces antécédents 50% (19/38).

Tableau 9: Répartition des sujets vaccinés en fonction des antécédents de pathologies

Facteurs de comorbidités préexistants	Patients N=38
Hypertension artérielle	18 (47%)
Diabète	09 (23%)
Cardiopathie	01 (2%)
Obésité	04 (10%)
Pneumopathies	-
Néphropathies	-
Autres	00 (0%)

II.1.2.3. Répartition des sujets vaccinés en fonction des antécédents d'infection COVID-19:

Dans la population des sujets vaccinés, 81,58% (31/38) sujets n'ont pas présenté une ancienne contamination par le SARS-CoV-2. Seulement 18,42% (7/38) de cette population ont été contaminé par le virus. Le diagnostic a été confirmé soit par RT-PCR chez 71.43% (5/7) des sujets contaminés, soit par scanner thoracique chez 28,57% (2/7).

Tableau 10: Répartition des sujets vaccinés en fonction des antécédents d'infection COVID-19

Antécédents d'infection COVID 19	Sujets N = 38
Absence d'antécédent	31 (81,58%)
Présence d'antécédent :	7 (18,42%)
- Diagnostic par RT-PCR	5/7 (71.43%)
- Diagnostic par scanner thoracique	2/7(28,57%)

II.1.2.4. Répartition des sujets vaccinés en fonction des manifestations cliniques post vaccination :

Dans cette population, 42,10 % (16/38) ont présentait une fièvre après la vaccination, 36,84 % (14/38) une asthénie et 7,89 % (3/38) des céphalées. Aucun signe thromboembolique

n'a été reporté. L'absence de symptomatologies post vaccination a été constatée chez 47,37% (18/38) des sujets vaccinés.

Tableau 11: Répartition des sujets vaccinés en fonction des manifestations cliniques post vaccination

Manifestations cliniques	Sujets N = 38
Fièvre	16 (42,10 %)
Asthénie	14 (36,84 %)
Céphalées	03 (7,89 %)
Evènements thromboemboliques	00 (00%)
Absence de symptomatologies	18 (47,37%)

II.1.3. Population 03 (Témoins sains) :

II.1.3.1. Répartition des sujets sains en fonction de l'âge et du sexe :

Cette population a été constituée de 45 (35,71%) femmes et 25 (64,28%) hommes avec un sex-ratio de 2F/1H. La médiane d'âge de 47 ans et des extrêmes allant de 24 à 75 ans.

Tableau 12: Répartition des Témoins sains en fonction de l'âge et du sexe :

Caractéristiques	Sujets N = 70
Médiane d'âge	47 ans
Nombre d'hommes	25 (35,71%)
Nombre de Femmes	45 (64,28%)

II.2. Profil auto-immun des patients :

II.2.1. Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la Population 01 (patients atteints de COVID 19) :

Un taux positif total en aPL (IgM ou IgG d'aCL ou anti-β2GPI) était retrouvé chez 42 patients soit 40 %. Le type d'aPL le plus fréquemment trouvé était les aCL d'isotype IgM avec un taux de 25%. Le taux d'aCL d'isotype IgG et d'anti-β2GPI d'isotype IgM et IgG a été estimé à 05%, 20% et 08%, respectivement. Une double positivité (d'aCL plus anti-β2 GPI) a été constaté chez 9% des patients.

Tableau 13 : Fréquence des aPL dans la Population 01 (patients atteints de COVID 19)

Auto anticorps anti phospholipides	Patients N=106
Total négatifs	64/106 (60%)
Total positifs	42/106 (40 %)
Anti B2GPI :	
- Total IgM et/ou IgG	23/106 (22%)
- IgM	21/106 (20%)
- IgG	08/106 (8%)
Anti Cardiolipines :	
- Total IgM et/ou IgG	29/106 (27%)
- IgM	27/106 (25%)
- IgG	05/106 (05%)
Double positivité (anti B2GPI+anti Cardiolipines)	10/106 (09%)

II.2.2. Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la Population 02 (sujets vaccinés contre la COVID 19) :

Un taux positif total en aPL (IgM ou IgG d'aCL ou anti-β2GPI) chez les sujets vaccinés a été constaté chez 32 sujets soit 84%. Le type d'aPL le plus fréquemment trouvé était les aCL d'isotype IgM avec un taux de 84%. Le taux d'aCL d'isotype IgG et d'anti-β2GPI d'isotype IgM et IgG a estimé à 02%, 00% et 05%, respectivement. Une double positivité (d'aCL plus anti-β2 GPI) a été constaté chez 5% des patients.

Tableau 14 : Fréquence des aPL dans la Population 02 (sujets vaccinés contre la COVID 19)

Auto anticorps anti phospholipides	Sujets N=38
Total négatifs	06/38 (16%)
Total positifs	32/38 (84%)
Anti B2GPI :	
- Total IgM et/ou IgG	02/38 (5%)
- IgM	00/38 (00%)
- IgG	02/38 (5%)
Anti Cardiolipines :	
- Total IgM et/ou IgG	32/38 (84%)
- IgM	32/38 (84%)
- IgG	1/38 (2%)
Double positivité (anti B2GPI+anti Cardiolipines)	02/38 (5%)

II.2.3. Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la Population 03 (Témoins sains) :

Un taux positif total en aPL (IgM ou IgG d'aCL ou anti-β2GPI) chez les témoins sains a été constaté chez 13 sujets soit 19%. Le type d'aPL le plus fréquemment trouvé était les aCL d'isotype IgM avec un taux de 13%. Le taux d'aCL d'isotype IgG et d'anti-β2GPI d'isotype IgM et IgG a estimé à 00%, 01% et 06%, respectivement.

Tableau 15 : Fréquence des aPL dans la Population 03 (Témoins sains) :

Auto anticorps anti phospholipides	Sujets N=70
Total négatifs	57/70 (81%)
Total positifs	13/70 (19%)
Anti B2GPI :	
- Total IgM et/ou IgG	04/70 (6%)
- IgM	01/70 (1%)
- IgG	04/70 (6%)
Anti Cardiolipines :	
- Total IgM et/ou IgG	09/70 (13%)
- IgM	09/70 (13%)
- IgG	00/70 (00%)

II.3. Comparaison entre les patients aPL positifs et aPL négatifs chez la Population 01 (patients atteints de COVID 19)

Tableau 16 : Comparaison entre les patients aPL positifs et négatifs chez la Population 01 (patients atteints de COVID 19)

Caractéristique des patients	APL+ (42 patients)	APL- (64 patients)	P	OR	IC
Age (moyenne)	54,19	63,4	0.002	-	
Sexe :					
– Hommes N (%)	20 (47,62)	37 (57,82)	0.406	-	
– Femmes N (%)	22 (52,38)	27 (42,18)	0.406	-	
Comorbidités N (%) :					
– Diabète	13 (30,95)	23 (35,93)	0.749	-	
– HTA	15 (35,71)	32 (50)	0.212	-	
– Cardiopathie	02 (4,76)	09 (14,06)	0.226	-	
– Sans comorbidités	20 (47,62)	24 (37,5)			
Sévérité de la clinique N (%) :					
– Bénigne	07 (16,67)	10 (15,62)	1.000	-	
– Modérée	10 (23,80)	22 (34,38)	0.346	-	
– Sévère	17 (40,48)	11 (17,19)	0.015	3.28	1.224 - 8.907
– Critique	08 (19,05)	21 (32,81)	0.183	-	
Evènements thromboemboliques N (%)	7 (16,66)	4 (06,25)	0.163	-	
Paramètres biologiques :					
– D-dimères (microg/L)	2027 [304-10000]	1406 [262–6534]	0,004	2,86	
– Lymphocytes (10 ⁹ /L)	1,31 [0,06–7,23]	1,27 [0,02–5,8]	0.549	-	
– Plaquette (10 ⁹ /L)	259 [48–613]	254 [49–724]	0.443	-	

II.3.1.1.L'âge et anticorps aPL :

Dans notre série, nous avons révélé que les patients aPL positif avaient un moyen d'âge plus bas (54,19) que celui des patients aPL négatif (63,4) et cela était statistiquement significatif (**p=0.002**).

II.3.1.2.Sévérité de la clinique et anticorps aPL :

L'analyse de la positivité des aPL en fonction des différentes formes de l'infection a montré que dans l'ensemble des aPL positifs retrouvés, 40,48 % (17/42) appartenaient aux patients à atteinte sévère et 19,05 % (08/42) à atteinte critique. Les formes bénignes et modérées de la maladie avaient des taux respectifs de 16,67% (07/42) et 23,80% (10/42).

On constate que les aPL positif sont plus élevés dans les formes sévères de la maladie COVID-19 [p = **0.015**, OR ajusté = 3.28 (IC à 95 % 1.224 to 8.907)].

II.3.1.3.Evènement thromboembolique et anticorps aPL :

Nous avons observé des événements thromboemboliques/ischémiques chez 11/106 de nos patients (9,8%). Dans le détail, on a décrit 09 événements d'embolie pulmonaire et 03 accidents vasculaires cérébrales (AVC), dont un de ces patients a présentait à la fois un AVC et une embolie pulmonaire.

Sur les 11 patients qui ont développé des événements thromboemboliques ou ischémiques, 07 (63,63 %) avaient des anticorps aPL.

Une positivité d'un seul type d'anticorps aPL a été détectée chez 04 patients :

- 03 patients avaient des anti-B2GP1 d'isotype IgM ;
- 01 avait des anti-aCL d'isotype IgM.

Une positivité de plus qu'un seul type d'anticorps aPL a été détectée chez 03 patients, dont :

- 02 patients : avaient à la fois des anti-B2GP1 d'isotype IgM et des anti-aCL d'isotype IgM ;
- 01 patient : avait à la fois des anti-B2GP1 d'isotype IgM et IgG et des anti-aCL d'isotype IgM.

On constate dans notre étude que parmi les patients avec manifestations thromboemboliques, il y a un pourcentage plus élevé des patients aPL+ (63,63 %), mais cette différence n'est pas statistiquement significatif (p=0.163).

II.3.1.4.Résultats de laboratoire et anticorps aPL :

La comparaison entre les patients avec et sans anticorps aPL a montré que la présence des aPL est significativement corrélées à l'élévation des D-dimères (P= 0,004). Les patients avec des D-dimères élevé ont un risque de 2,86 d'avoir des aPL. Aucune corrélation spécifique n'a été trouvée entre le taux des lymphocytes, la numération plaquettaire et la présence d'anticorps aPL chez nos patients.

II.3.1.5. Comorbidités préexistantes et anticorps aPL :

Les anticorps aPL n'étaient pas significativement associés à la préexistence de comorbidités.

II.4. Comparaison entre les 03 populations étudiées :

II.4.1. Comparaison en fonction de l'âge :

Au totale 214 participants on été inclus dans cette étude (106 patients atteints de COVID 19, 38 sujets vaccinés contre la COVID 19, 70 témoins sains). L'âge médian était de 62, 56.5 et 47 ans respectivement. Lorsqu'on les compare, on remarque que les médianes d'âge ont des valeurs rapprochées.

Tableau 17 : Comparaison des 03 populations en fonction de l'âge

	Age patients COVID	Age vaccinés	Age Témoins
Nombre de patients	106	38	70
Médiane	62.00	56.50	47.00
Minimum	19	35	24
Maximum	90	81	75
Moyenne	59.75	55.67	45.29
Std. Déviation	15.50	11.85	15.82

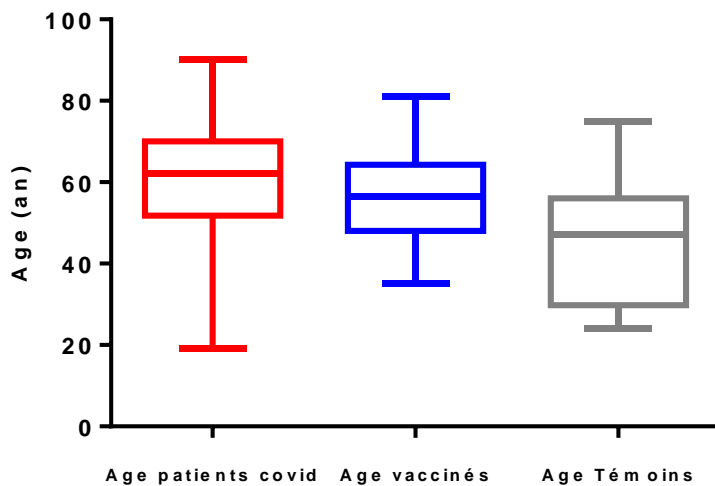


Figure 21 : Comparaison des 03 populations en fonction de l'âge

II.4.2. Comparaison en fonction du sexe :

Concernant les données relatives au sexe, le sexe ratio des 03 populations : les patients atteints de COVID 19, les sujets vaccinés contre la COVID 19 et les témoins sains, était 1,1H/1F, 3H/1F et 2F/1H respectivement. Ces données n'ont pas montrés une grande différence du rapport des hommes par rapport aux femmes chez les 03 populations étudiées.

Tableau 18 : Comparaison des 03 populations en fonction du sexe

	Patients Covid N = 106	Sujets vaccinés N = 38	Témoins sains N = 70
Femmes	49	09	45
Hommes	57	29	25
Sex ratio	1,1H/1F	3H/1F	2F/1H

II.4.3. Comparaison en fonction des antécédents :

La population des témoins sains était présumé être en bonne santé et, par conséquent, n'ont pas présenté aucun antécédents de maladies. Les patients atteints de COVID par rapport au groupe des sujets vaccinés ont montrés des valeurs rapprochés concernant les différents antécédents. On ce qui concerne l'antécédent de l'infection COVID-19, aucun sujet témoins n'a été affecté auparavant, alors que seulement 07 soit 18% des sujets vaccinés ont été atteint par le COVID au préalable dans un délai qui a dépassé les 06 mois.

Tableau 19 : Comparaison des 03 populations en fonction des antécédents

Facteurs de comorbidités préexistants	Patients COVID N=106	Sujets vaccinés N=38	Témoins sains N = 70
Hypertension artérielle	47 (44%)	18 (47%)	-
Diabète	37 (35%)	09 (23%)	-
Cardiopathie	11 (10%)	01 (2%)	-
Obésité	8 (8%)	04 (10%)	-
Pneumopathies	6 (6%)	-	-
Néphropathies	5 (5%)	-	-
Infection COVID	106 (100%)	07 (18%)	-
Autres	34 (32%)	00 (00%)	-

II.4.4. Comparaison en fonction des APLs :

Pour comprendre la relation entre les anticorps antiphospholipides, l'infection COVID-19 et la vaccination, nous avons recherché s'il existait des associations entre la présence d'anticorps antiphospholipides et les différentes populations étudiées.

Tableau 20 : Comparaison des 03 populations en fonction des APL

	Patients Covid N = 106	Sujets vaccinés N = 38	Témoins N = 70	Covid vs témoins	Vaccinés vs témoins	Covid vs vaccinés
APLs négatifs	64 (60%)	6 (16%)	57 (81%)	0.005 0.35/2.88 0.156 - 0.745	10 ⁻¹⁰ 0.05/18.63 0.018 - 0.156	10 ⁻⁵ 6.48/1,15 2.588 - 17.603
APLs positifs	42 (40%)	32 (84%)	13 (19%)	0.005 2.88/0.35 1.343 - 6.419	10 ⁻¹⁰ 18.63/0.05 6.413 - 56.445	10 ⁻⁵ 0.15/ 6,48 0.057 - 0.386
Acs anti-B2gp	23 (22%)	2 (5%)	4 (6%)	0.001 9.42/0.11 2.178 - 84.509	1.000	0.008 5.54/0,18 1.415 - 36.080
Acs IgM anti-B2gp	21 (20%)	0	1 (1%)	0.015 10.13/0.10 2.175 - 107.713	1.000	0.004
Acs IgG anti-B2gp1	8 (8%)	2 (5%)	4 (6%)	0.868	1.000	0.806
Acs anti-cardiolipines	29 (27%)	32 (84%)	9 (13%)	0.036 2.55/0.39 1.071 - 6.574	10 ⁻¹² 28.81/0.03 9.203 - 93.673	10 ⁻⁹ 0.09/ 11.28 0.032 - 0.227
Acs IgM anti-cardiolipines	27 (25%)	32 (84%)	9 (13%)	0.066	10 ⁻¹² 28.81/0.03 9.203 - 93.673	10 ⁻⁹ 0.08/ 12.44 0.029 - 0.208
Acs IgG anti-cardiolipines	5 (5%)	1 (2%)	0	0.168	0.795	0.851

II.4.4.1. Positivité des APL (quelque soit le type d'auto anticorps) :

a-Comparaison COVID/témoins et vaccinés/témoins :

Nous avons constaté que les patients atteints de COVID et les sujets vaccinés avaient un nombre élevé hautement significatif des APL positifs par rapports aux témoins sains (COVID vs témoins **p=0.005**, vaccinés vs témoins **p=10⁻¹⁰**), voir un risque de presque **3 fois** pour les patients COVID de développer des APL par rapport aux sujets sains et un risque de presque **18 fois** des sujets vaccinés de développer des APL par rapport également au sujets sains. Le risque était nettement plus élevé chez la population vaccinée que chez les patients COVID en les comparants aux témoins sains.

b-Comparaison COVID/ vaccinés :

La comparaison entre le groupe des patients COVID avec les sujets vaccinés a donné des valeurs hautement significatives concernant la positivité des APL (**p=10⁻⁵**) voir un risque

de presque **6 fois** chez les sujets vaccinés de développer des APL par rapports aux patients atteints de COVID.

II.4.4.2.Type d'APL et isotypes :

Les sujets atteints de COVID ont montré des valeurs statistiquement significatives en positivité des Ac anti-B2GP1 d'isotype IgM par rapport à la population des vaccinés et des témoins sains (**p=0.004**, **p=0.015** respectivement) voir un risque de développer des Ac anti B2GP1 de presque **6 fois** par rapport au sujets vaccinés et un risque de **10 fois** chez les sujets COVID par rapports aux témoins.

Les sujets vaccinés ont montré des valeurs statistiquement très hautement significatives en positivité des Ac anti-cardiolipines d'isotype IgM par rapport à la population des patients atteints de COVID et des témoins sains (**p=10⁻⁹**, **p=10⁻¹²** respectivement) voir un risque de développer des Ac anti-cardiolipines de **12 fois** chez les sujets vaccinés par rapports aux patients COVID et un risque de presque **28 fois** par rapport aux témoins sains.

Les anticorps d'isotype IgG (anti- cardiolipines et anti-B2GP11) n'ont montré aucune différence statistiquement significative dans l'ensemble des 03 populations étudiées.

III.DISCUSSION :

En premier temps, concernant les données relatives à la population des patients atteints de COVID, le sexe ratio H/F est 1,16. En effet les données ventilées par sexe pour COVID-19 en Chine et dans plusieurs pays européens soulignent une vulnérabilité au COVID-19 plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes. Des mécanismes potentiels spécifiques au sexe modulant l'évolution de la maladie ont été suggérés tel que l'expression plus élevée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui peut être régulée par les hormones sexuelles mâles (**La Vignera et al., 2020**). Cela peut être dû également au fait que l'expression de l'ACE2 codée par le gène *Ace2* repose sur le chromosome X, ce qui permet aux femmes d'être potentiellement hétérozygotes alors que les hommes sont définitivement homozygotes, ce qui fait des hommes des potentiels expresseurs d'ACE2 (**Gemmati et al., 2020**). En plus des différences des réponses immunitaires innées et adaptatives induites par les hormones sexuelles et l'immunovieillessement (**Gebhard et al., 2020**).

Les patients recrutés dans le groupe des sujets atteints de COVID ont tous été choisis après confirmation par un test de diagnostic de l'infection COVID-19. Malgré que la RT-PCR constitue actuellement la norme de référence pour diagnostiquer une infection par le SRAS-CoV-2, proposée par l'OMS et la FDA, la plus grande partie de nos patients ont bénéficié d'un test antigénique et cela peut être dû à la difficulté ou manque de structure adaptées pour la réalisation des tests PCR au niveaux des hôpitaux, par rapports au test antigénique habituellement fait au lit de malade et qui ne requiert généralement pas une structure spécialisée.

La maladie chronique sous-jacente la plus importante dans la population des patients atteints de COVID était l'HTA suivis du diabète puis des maladies cardiovasculaires. Cela corrobore avec plusieurs données sur les comorbidités associées à l'infection COVID-19 où le facteur de risque sous-jacent le plus courant était HTA (12,8%), suivie du diabète (5,3%) et des maladies cardiovasculaires (4,2%) (**Parikhani et al., 2021**). Une liste plus détaillée définissant les différentes comorbidités et facteurs de risques associés à une maladie grave est publiée par l'OMS (**ANNEXE IV**) (**WHO, 2021**).

La majorité des signes cliniques observés dans la population des patients atteints de COVID ont été rapportés dans divers séries de cas et cohortes. Un récapitulatif décrit par l'OMS est joint en **ANNEXE III** (**WHO, 2021**). Certains de ces symptômes sont non spécifiques du COVID, tels que les maux de tête, diarrhée, nausées, vomissements et tachycardie. D'autres révèlent un état critique des patients tel que la détresse respiratoire et les

événements thromboemboliques. Ces derniers ont posé un défi médical majeur. Une incidence élevée des événements thromboemboliques veineux a été démontrée au cours du COVID-19. Cette incidence est corrélée à la gravité de la maladie. Des chiffres entre 6 et 14 % chez les patients présentant un COVID-19 nécessitant une hospitalisation ont été décrit ce qui corrobore avec les chiffres de notre étude (environ 10% de nos patients) **(Zuily et al., 2020)**.

Un chevauchement significatif entre les manifestations cliniques du COVID-19 sévère sus décrites et du CAPS a été constaté. Cliniquement, le SAPL se manifeste souvent par une thromboembolie et d'autres symptômes non-critères associés au SAPL tels que la thrombocytopénie et l'hémorragie pulmonaire **(Tung et al., 2021)**.

Les aPL sont un groupe hétérogène d'auto-anticorps qui sous-tendent la pathogenèse du SAPL via leurs interactions avec les protéines plasmatiques liant les phospholipides telles que la $\beta 2$ GPI, la prothrombine, thrombomoduline, plasminogène, antithrombine III, protéine C, protéine S, annexine II, annexine V et probablement d'autres **(K. L. Allen, et Al 2012)**. Les anomalies de la coagulation au cours du COVID-19, y compris un éventuel TP prolongé, en l'absence de signes hémorragiques et en présence de thromboses veineuses, doivent suggérer aux cliniciens la présence des anticorps aPL. **(Pavonia et Al.2020)**

Un taux positif en aPL (IgM ou IgG d'aCL ou anti- $\beta 2$ GPI) était retrouvé chez 39.6 % de nos patients dont 9,4% présentent une double ou triple positivité (d'aCL et anti- $\beta 2$ GPI), 27% aCL seulement et 22% anti- $\beta 2$ GPI seul. Dans un méta analyse de Taha et al. qui inclus un total de 1159 patients (issus de 21 études) hospitalisés avec COVID-19 et ayant l'un des aPL signalés, le taux de prévalence combiné d'un ou plusieurs aPL (IgM ou IgG d'aCL ou anti- $\beta 2$ GPI) était de 46,8 % (IC à 95 % 36,1 % à 57,8 %). Le taux de prévalence combiné de l'aCL (IgM ou IgG) et de l'anti- $\beta 2$ GPI (IgM ou IgG) était de 13,9 % (IC à 95 % 7,5 % à 24,1 %) et de 6,7 % (IC à 95 % 3,5 % à 12,5 %), respectivement **(Taha et al., 2021)**. Ce qui rapproche des taux retrouvés dans notre étude. L'isotype des aPL prédominant dans notre étude est l'isotype IgM qui est conçu pour une mobilisation rapide et est également l'isotype prédominant dans autres étude tel que l'étude de Zuo, Yu, et al. **(Zuo, Yu, et al. 2020)**

Le taux des APL (IgM ou IgG d'aCL ou anti- $\beta 2$ GPI) dans notre population prise comme témoins sains (population 03) était à 19%. Le type d'aPL le plus fréquemment trouvé était les aCL d'isotype IgM avec un taux de 13%. Cavalli et al., qui ont également examiné le SAPL et la COVID-19, ont accordé une attention particulière à l'examen de la prévalence des anticorps aPL dans une population en bonne santé offrant une comparaison avec les patients COVID-19, qui ont montré des valeurs globales plus élevées d'anticorps aPL **(Cavalli et al., 2020)**.

Les chiffres de prévalence des anticorps aPL impliquant une population saine se retrouvent dans des études avec des pourcentages relativement faibles, ceux-ci ont été observés dans une fourchette de 1 à 5,6% (**Kungwankiattichai et al., 2020**). Ces derniers chiffres sont un plus diminué par rapport aux chiffres de notre population saine.

L'association entre diverses infections et l'induction d'anticorps aPL est reconnue depuis longtemps. Par exemple, une étude de 100 cas de SAPL rapportés à partir de 1983 jusqu'en 2003 a trouvé que les principales infections et agents associés étaient les infections cutanées (18 %), le VIH (17 %), la pneumonie (14 %), l'hépatite C (13 %) et les infections des voies urinaires (10 %) (**R. Cervera et Al., 2004**). Concernant les anticorps spécifiques aPL, l'aCL IgG et IgM ont été le plus souvent signalés (**A. E. Gharavi et Al. 2002**) (**M. L. Durkin et Al. 2013**) (**C. Catoggio, A. et Al 2012**). Les études supposent que la plupart de ces anticorps aPL associés au virus sont transitoires. Les implications cliniques de ces derniers restent alors à définir (**R. Cervera et Al. 2018**).

Il est à noter que certains patients peuvent déjà avoir un SAPL avant ou un SAPL peut se manifester après COVID-19, deux questions qui n'ont pas pu être discutées de manière satisfaisante dans la littérature. De ce fait, l'origine des anticorps aPL devrait également recevoir plus d'attention (**Zuo et al., 2020**).

Selon les résultats de notre étude, la catégorie de patients atteints de COVID avec une grande prévalence des aPL était la catégorie des patients avec une atteinte sévère. Ces résultats suggèrent que l'aPL peut être un marqueur de la sévérité de la maladie ou des lésions tissulaires, mais si l'aPL contribue aux lésions tissulaires et à la gravité de la maladie est discutable et nécessite des investigations supplémentaires. Des études menées par Pineton de Chambrun et al. et Xiao et al., dont les publications montrent que les anticorps antiphospholipides étaient courants chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 (**de Chambrun et al., 2020**) (**Xiao et al., 2020**). Cependant, une attention particulière est accordée à une autre étude de Paris qui a conclu que les anticorps aPL sont courants dans les COVID-19 modérés (**Le Joncouret et al., 2021**).

Les événements thromboemboliques ont été détectés chez 11 de nos patients, dont 7 (63,63 %) ont signalé une positivité d'au moins un type des aPL. Un résultat similaire a été décrit par Le Joncour et al., sur 104 patients étudiés 11 patients avaient des événements thromboemboliques et 64% parmi ces derniers avaient des aPL positifs (**Le Joncour et al., 2021**). De même, Gasparini et al., dans leur étude menée sur 173 patients atteints de COVID-19, sur les 17 patients qui ont développé des événements vasculaires, 9 (52,9 %) avaient des

anticorps aPL circulants (**Gasparin et al., 2020**). Pineton de Chambrun et al. et Reyes Gil et al. ont montré que la majorité des patients avec des thromboses avaient également des anticorps aPL détectables et une connexion peut être possible (**de Chambrun et al., 2020**)(**Gil et al., 2021**). Cependant, les résultats de Previtali et al. et Galeano-Valle et al. n'ont trouvé que peu d'anticorps malgré de nombreuses thromboses dans leur groupe étudié (**Previtali et al., 2020**) (**Galeano-Valle et al., 2020**). Dans sa publication, Devreese et al. a également mis en doute l'effet des anticorps aPL sur la thrombose, bien qu'il ait trouvé des anticorps dans la plupart d'entre eux (**Devreese et al., 2020**).

L'infection virale de l'épithélium respiratoire entraîne des lésions endothéliales, qui déclenchent la production d'aPL, soit par mimétisme moléculaire du SRAS-CoV-2 avec la β 2-glycoprotéine1, soit par la génération d'un néoépitope résultant d'un stress oxydatif conduisant à un changement de conformation de la β 2-glycoprotéine 1. (**Tung et al., 2021**). Les aPL se lient aux phospholipides et régule positivement l'expression du facteur tissulaire, induisant la production des ROS par les monocytes et les neutrophiles, cela perturbent l'équilibre redox et activent les plaquettes, entraînant une agrégation plaquettaire et une augmentation de la génération de thrombine. De plus, les aPL peuvent induire l'activation du complément pour générer des produits fractionnés du complément qui attirent les cellules inflammatoires pour initier une thrombose et d'autres lésions tissulaires. Les fragments de complément activés peuvent induire un phénotype procoagulant par action directe via le C5b-9 (complexe d'attaque membranaire) ou les effets médiés par les récepteurs C5a (**Tung et al., 2021**).

Contrairement à la macrothrombose, la mesure directe de la microangiopathie et des microthrombus est difficile dans les organismes vivants. Les microthrombus dans les petits vaisseaux pulmonaires sont une constatation microscopique courante, survenant dans 80 à 100% des poumons examinés à l'autopsie. Ainsi, malgré l'absence d'association entre la présence d'aPL et la macrothrombose, la présence d'aPL peut avoir contribué à la thrombose microvasculaire généralisée observée chez les patients atteints de COVID-19 (**Carsana et al., 2020**)(**Maiese et al., 2021**).

L'association entre les formes sévère du COVID-19 et la présence des aPL ainsi que le rôle suggéré de ces derniers dans la formation des thromboses nous incite à penser à des stratégies thérapeutiques plus efficaces de l'infection par le SARS-CoV-2. Les patients atteints du CAPS sont régulièrement traités avec de l'héparine, des corticostéroïdes et une plasmaphérèse. Alors que l'anticoagulation et les corticostéroïdes se sont montrés prometteurs à ce jour dans le traitement du COVID-19, la plasmaphérèse n'a pas été systématiquement

explorée. En même temps, le plasma de convalescent fait l'objet d'une attention croissante en tant qu'approche pour traiter les cas graves de COVID-19. Définir dans quelle mesure le plasma convalescent peut contenir des anticorps aPL ou d'autres auto-anticorps prothrombotiques en plus des anticorps protecteurs anti-SARS-CoV-2 est un autre domaine potentiel pour une enquête future (Zuo et al., 2020).

Une autre explication intéressante est que les aPL trouvés dans les infections virales notamment la COVID-19 ou chez les porteurs sains pourraient être différents et moins pathogènes que celles trouvées dans le syndrome des antiphospholipides. Une étude récente a montré que les porteurs sains d'aPL avaient plus d'anti- β 2 GPI spécifique du domaine D4/5 que les anti- β 2 GPI spécifique du D1. Ces derniers sont plus élevés chez les patients atteints du SAPL et sont associés à un risque plus élevé de thrombose par rapport aux anti- β 2 GPI-D4/5 (Andreoli L et Al 2020) (Liu T et AL 2020).

Dans l'étude de Gasparini et al., la comparaison entre les patients avec et sans anticorps aPL a montré des taux de D-dimères plus élevés chez les patients avec des anticorps aPL. Aucune corrélation n'a été détectée entre les aPL et les autres examens du laboratoire notamment le taux des globules blancs et la numération plaquettaire. Ce qui corrobore avec nos résultats. Un résultat similaire a été trouvé par Panigada et al. qui ont détecté un taux de fibrinogène normal à élevé, D- Dimères élevés, plaquettes normales et temps de céphaline activée légèrement prolongée (Panigada M et Al. 2020).

La disponibilité de plusieurs vaccins Covid-19 suite aux résultats d'essais cliniques indiquant une efficacité élevée dans la prévention de Covid-19 est encourageante pour les perspectives de contrôle de la pandémie de Covid-19. Cependant, le fait de ne pas procéder à des évaluations rapides et crédibles de certains problèmes de sécurité potentiels risque de passer à côté d'un véritable problème de sécurité ainsi que de perdre la confiance du public ou des professionnels de la santé, entraînant une sous-utilisation des vaccins et une propagation du virus (Hampton et al., 2021).

La définition de l'Organisation mondiale de la santé d'un événement indésirable post-vaccinal est la suivante : tout événement médical indésirable qui suit la vaccination, qui n'a pas nécessairement de relation causale avec l'utilisation du vaccin. Selon la définition citée, une minorité d'individus peut développer des effets indésirables, notamment des syndromes auto-immuns, après l'application d'un vaccin (WOH, 2016).

La première revue systématique de la littérature sur les syndromes auto-immuns d'apparition récente après le vaccin COVID-19 a été publiée en décembre 2021. Dans cette

étude, 276 cas publiés ont été identifiés. Les cas courants correspondaient au syndrome de Guillain-Barré (151 patients) suivi d'une thrombocytopénie thrombotique vaccinale (93 cas). Cas moins fréquents, tels que maladies hépatiques auto-immunes (huit cas), purpura thrombocytopénique immunitaire (sept cas), néphropathie à IgA (cinq), polyarthrite auto-immune (deux), polyarthrite rhumatoïde (deux), maladie de Basedow (quatre) ou lupus disséminé erythematosus (trois), ont également été signalés (**Chen et al., 2022**).

Beaucoup de ces syndromes auto-immuns répondent à des critères suffisants pour le diagnostic du syndrome auto-immun induit par un adjuvant. Les descriptions de ces syndromes auto-immuns ouvrent de nouvelles perspectives à la connaissance de la relation complexe entre l'hôte, son système immunitaire, avec les nouveaux vaccins et le développement de nouveaux syndromes auto-immuns. Heureusement, la plupart de ces syndromes sont facilement contrôlés avec des stéroïdes et d'autres médicaments immunomodulateurs et sont de courte durée (**Jara et al., 2022**).

Ces résultats chez les sujets vaccinés soutiennent potentiellement l'hypothèse selon laquelle les anticorps anti-spike induits par la vaccination et, de même, ceux induits par le COVID-19, pourraient participer au déclenchement de voies de signalisation en aval communes à celles rencontrées dans plusieurs maladies autoimmunes (**Luchetti et al., 2022**). L'hypothèse centrale proposée pour expliquer le développement de ces syndromes auto-immuns est le mimétisme moléculaire. Selon cette hypothèse, l'antigène administré avec le vaccin, dénommé adjuvants (sels d'aluminium, virosomes, émulsions huile-dans-eau, complexes immunomodulateurs, squalène, montanide, lipovant et adjuvants xénobiotiques) présente des similitudes structurelles avec les auto-antigènes. Un autre mécanisme est l'activation de « spectateurs innocents », conduisant à des lymphocytes T autoréactifs, à une activation polyclonale et à la propagation d'épitopes ; cependant, les mécanismes pathogènes derrière la corrélation entre les vaccins et les maladies auto-immunes ne sont pas encore complètement élucidés (**Olivieri et al., 2021**). Néanmoins, les mécanismes exacts du développement de ces syndromes auto-immuns sont à l'étude, et à ce jour, une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Récemment, plusieurs préoccupations ont été soulevées concernant les effets secondaires post-commercialisation de l'adénovirus de chimpanzé codant pour le vaccin commercialisé par AstraZeneca. Plusieurs cas de formation de caillots sanguins dans des régions vasculaires inhabituelles, comme la veine mésentérique ou la veine cérébrale/le sinus veineux cérébral, chez des individus par ailleurs en bonne santé ont été signalés dans toute

l'Union européenne (**Wise et al., 2021**) (**EMA, 2021**). Notamment, ces événements ont été majoritairement rapportés chez des femmes de moins de 50 ans, ce qui impose un suivi post-vaccinal serré en cas de symptômes suspects. De même, la campagne de vaccination avec le vaccin COVID-19 à base de vecteur adénoviral de Johnson & Johnson a récemment été interrompue aux États-Unis en raison de la formation de caillots sanguins rares chez les jeunes femmes receveuses (**EMA, 2021**).

Certaines études précliniques et cliniques ont montré que des aPL, avec ou sans manifestations cliniques de SAPL, peuvent apparaître dans le sérum des individus ayant reçu les vaccins antitétanique, grippal saisonnier et papillomavirus humain. Le principal mécanisme sous-jacent serait une réactivité croisée entre les épitopes antigéniques présents dans les formulations vaccinales et les auto-épitopes. En plus, il est bien connu que les infections adénovirales peuvent provoquer une synthèse de novo d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine I par un mécanisme de mimétisme moléculaire (**Talotta et al., 2021**).

Dans notre étude, le taux des APL dans la population des sujets vaccinés est de 84%. Malheureusement aucune étude n'a été trouvée dans la littérature qui a été faite sur la recherche des APL dans une série des sujets vaccinés. Néanmoins, le véritable rôle pathogène des APL qui apparaîtront en post vaccination est encore débattu, mais ils pourraient contribuer à des événements thrombotiques suite à la vaccination contre le COVID-19.

Les vaccins à base de vecteurs adénoviraux peuvent lier les plaquettes et induire leur destruction dans les organes réticulo-endothéliaux. Les vaccins à base d'ARNm liposomal pourraient plutôt favoriser l'activation des facteurs de coagulation et conférer un phénotype pro-thrombotique aux cellules endothéliales et aux plaquettes. De plus, les deux formulations peuvent déclencher une réponse d'interféron de type I associée à la génération d'aPL. À leur tour, les aPL peuvent conduire à une activation aberrante de la réponse immunitaire avec la participation de cellules immunitaires innées, de cytokines et de la cascade du complément. La NETosis, le recrutement des monocytes et la libération de cytokines peuvent favoriser davantage la dysfonction endothéliale et favoriser l'agrégation plaquettaire. Ces considérations suggèrent que les aPL peuvent représenter un facteur de risque d'événements thrombotiques après la vaccination contre le COVID-19 et méritent des investigations supplémentaires (**Talotta et al., 2021**).

Enfin, l'orchestration de l'auto-immunité contre les phospholipides dans la COVID-19 est probablement un complexe d'interaction entre la prédisposition génétique, les expositions

historiques aux antigènes et l'hyperactivation de la réponse immunitaire de l'hôte dans le cadre d'un déclencheur environnemental unique SARS-CoV-2 (Yu Zuo1 et Al. 2020).

En plus étant donné la nécessité d'évaluer rapidement et de manière crédible les signaux de sécurité du Covid-19, des systèmes fiables de collecte de preuves pertinentes pour l'évaluation de ces signaux de sécurité doivent être mis en place dans toutes les populations concernées pour enquêter sur les événements indésirables graves après la vaccination avec les vaccins Covid-19. La disponibilité de ces données dans le monde entier contribuera à garantir que les risques potentiels des vaccins Covid-19 sont identifiés rapidement et traités de manière appropriée dans le monde entier (WHO, 2020).

Des analyses plus approfondie des vaccin COVID-19 sont nécessaires pour étendre leurs observations pour inclure la recherche des anticorps aPL (Cavalli et al., 2020). Ces recherches pourraient aider à identifier le sous-ensemble de receveurs prédisposés qui pourraient être plus à risque de ces événements indésirables rares mais graves. Les études futures devraient s'efforcer de suivre systématiquement les anticorps antiphospholipides à un intervalle de 12 semaines avec enregistrement d'éventuel événement thrombotique.

Limites :

Notre étude a plusieurs limites. Les anticorps aPL n'ont pas été ré-analysés après 12 semaines. Ainsi, il n'est pas clair si la présence d'anticorps aPL chez les patients COVID-19 ou vaccinés était transitoire ou persistante. Il est également à noter que les anticorps aPL n'ont pas été testés à un jour défini d'hospitalisation et un suivi des anticorps aPL tout au long de l'hospitalisation des patients n'a pas été possible.

Le LAC n'a pas été testé dans notre étude de patients. Les valeurs du LAC peuvent être faussées en cas d'augmentation de la CRP, ce qui est également à prévoir dans les cas graves de COVID-19, et qu'il est difficile d'interpréter raisonnablement les valeurs du LAC qui sont mesurées en cas de traitement anticoagulant concomitant comme l'héparine non fractionnée ou les antagonistes de la vitamine K.

Conclusion

L'activation aberrante de la voie de la coagulation est un événement indésirable grave qui survient rarement après la vaccination contre le COVID-19. Cependant, il représente un aspect clinique important de COVID-19. Le chaînon manquant entre les deux conditions peut être une conséquence des aPL circulants qui se situent à cheval entre le système de coagulation et la réponse immunitaire.

Nous avons trouvé dans notre étude constituée de trois groupes : sujets atteints de COVID, sujets vaccinés contre le SARS-CoV2 et les témoins sains, des taux de fréquence des APL de 40%, 84% et 19% respectivement. Nous avons constaté que les patients atteints de COVID et les sujets vaccinés avaient un nombre élevé hautement significatif des APL positifs par rapports aux témoins sains (COVID vs témoins $p=0.005$, vaccinés vs témoins $p=10^{-10}$), voir un risque de presque **3 fois** pour les patients COVID de développer des APL par rapport aux sujets sains et un risque de presque **18 fois** des sujets vaccinés de développer des aPL par rapport également au sujets sains. La comparaison entre le groupe des patients COVID avec les sujets vaccinés a donné des valeurs hautement significatives concernant la positivité des APL ($p=10^{-5}$) voir un risque de presque **6 fois** chez les sujets vaccinés de développer des APL par rapports aux patients atteints de COVID. Les sujets atteints de COVID ont montré des valeurs statistiquement significatives en positivité des Ac anti-B2GP1 d'isotype IgM par rapport à la population des vaccinés et des témoins sains ($p=0.004$, $p=0.015$ respectivement). Alors que les sujets vaccinés ont montré des valeurs statistiquement très hautement significatives en positivité des Ac anti-cardiolipines d'isotype IgM par rapport à la population des patients atteints de COVID et des témoins sains ($p=10^{-9}$, $p=10^{-12}$ respectivement). Dans la population des patients atteints de COVID, une positivité plus élevé des aPL a été constaté chez les formes sévères de la maladie COVID-19 soit 40,48% (17/42 patients aPL+) ($p = 0.015$). Parmi les patients présentant des manifestations thromboemboliques dans ce groupe, nous avons trouvé un pourcentage plus élevé des patients aPL+ (63,63 %). Des taux significativement élevé des D-dimères ont été constaté dans le groupe de patients aPL + atteints de COVID ($P= 0,004$).

Il convient de noter que, bien que chez certains patients, ces anticorps puissent être transitoires et disparaître en quelques semaines, chez d'autres patients génétiquement prédisposés, COVID-19 ou bien même la vaccination peut déclencher le développement du SAPL secondaire.

D'autres études supplémentaires à plus grand échelle qui impliquent des tests répétés d'anticorps aPL après 12 semaines sont nécessaires afin d'élucider incontestablement le rôle des anticorps aPL dans la coagulopathie associée au COVID-19 et en post-vaccination, cela aurait comme objectif de prévenir les complications thromboemboliques et d'instaurer une thérapie antithrombotique adéquate et une bonne prise en charge des patients atteints de COVID et d'assurer également la sécurité du vaccin en évitant un éventuel évènement indésirable .

Références bibliographiques:

A. E. Gharavi, S. S. Pierangeli, R. G. Espinola, X. Liu, M. Colden-Stanfield, E. N. Harris, Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum.* (2002).

A.L. Totura, A. Whitmore, S. Agnihothram, A. Sch' afer, M.G. Katze, M.T. Heise, R. S. Baric, Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection, *MBio.* (2015) .

Ackermann, Maximilian, et al. "Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19." *New England Journal of Medicine* 383.2 (2020): 120-128.

Ahmad, Farida B., et al. "Provisional mortality data—united states, 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70.14 (2021).

Allison SJ. SARS-CoV-2 infection of kidney organoids prevented with soluble human ACE2. *Nat Rev Nephrol*(2020)

Andreoli L, Chighizola CB, Nalli C, et al. Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against $\beta 2$ -glycoprotein I domain 1 and domain 4/5: ratio of anti- domain 1 to anti- domain 4/5 as a useful new biomarker for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*(2015)

Angileri, Francesca, et al. "Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19?." *British journal of haematology* (2020).

Azouz, Eya, et al. "Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19." *Intensive care medicine* 46 (2020)

Balevic, Stephen J., et al. "Hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease complicated by COVID-19: clarifying target exposures and the need for clinical trials." *The Journal of rheumatology* 47.9 (2020): 1424-1430.

Barber GN, STING:. infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol*(2015)

Baroni, G., et al. "The role of platelets in antiphospholipid syndrome." *Platelets* 28.8 (2017): 762-766.

Bastard, Paul, et al. "Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19." *Science* 370.6515 (2020).

Berry, P. A., and G. Smith-Laing. "Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis." *World journal of gastroenterology: WJG* 13.15 (2007): 2238.

Bertin, Daniel. "Anticardiolipin IgG Autoantibody Level Is an Independent Risk Factor for Case, Francesco, et al. "Could SARS-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?." *Autoimmunity reviews* 19.5 (2020): 102524.

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* (2020)

Bowles, Louise, et al. "Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* (2020)

Browne, Sarah K., Judy A. Beeler, and Jeffrey N. Roberts. "Summary of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting held to consider evaluation of vaccine candidates for the prevention of respiratory syncytial virus disease in RSV-naïve infants." *Vaccine* 38.2 (2020): 101-106.

Buinitskaya, Yuliya, et al. "Highlights of COVID-19 pathogenesis. Insights into Oxidative Damage." (2020).

C. Catoggio, A. Alvarez-Uría, P. L. Fernandez, R. Cervera, G. Espinosa, Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant disseminated herpes simplex infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 21 (2012).

Cai, Xin, et al. "Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups." *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 28.10 (2020)

Cañas, Carlos A. "The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals." *Medical hypotheses* (2020)

Candelli, Marcello, et al. "Immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine." *British Journal of Haematology* (2021).

Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez- Aparicio MT, García-Sastre A, et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection. (2018)

Cardoso, Eduardo Mantovani, et al. "Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology." *Clinical Rheumatology* (2020)

Carsana, Luca, et al. "Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study." *The Lancet infectious diseases* 20.10 (2020)

Cascella, Marco, et al. "Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)." StatPearls (2021).

Caso, Francesco, et al. "Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?." Autoimmunity reviews 19.5 (2020)

Cavalli, Eugenio, et al. "Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives." International Journal of Molecular Medicine 46.3 (2020)

Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. (2020).

Chambrun, Marc Pineton, et al. "High Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Critically-ill COVID-19 Patients: a Link with Hypercoagulability?." Journal of internal medicine (2020).

Chan, Jasper Fuk-Woo, et al. "A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster." The lancet 2020)

Charakida, Marietta, et al. "Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome." *Jama* 302.11 (2009): 1210-1217.

Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022 Apr;165(4):386-401.

Chen, Yue, et al. "New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination." *Immunology* 165.4 (2022): 386-401.

Cheng, Chuanfang, et al. "COVID-19 with rheumatic diseases: a report of 5 cases." *Clinical rheumatology* (2020).

Consiglio, Camila Rosat, et al. "The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19." *Cell* (2020)

Coopersmith, Craig M., et al. "The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness." *Critical care medicine* 49.4 (2021)

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health (2021).

Cristiano, Antonio, et al. "Anti-phospholipids antibodies and immune complexes in COVID-19 patients: a putative role in disease course for anti-annexin-V antibodies." *Clinical Rheumatology* (2021)

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

D'Silva, Kristin M., and Zachary S. Wallace. "COVID-19 and Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs." *Current rheumatology reports* 23.5 (2021)

Daneshgaran, Giulia, Danielle P. Dubin, and Daniel J. Gould. "Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review." *American journal of clinical dermatology* (2020)

D'Arienzo, Marco, and Angela Coniglio. "Assessment of the SARS-CoV-2 basic reproduction number, R_0 , based on the early phase of COVID-19 outbreak in Italy." *Biosafety and Health* 2.2 (2020).

Datta, S. Deblina, Amish Talwar, and James T. Lee. "A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications." *Jama* 324.22 (2020).

Delgado Alves, J., et al. "Antibodies to high-density lipoprotein and β 2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome." *Arthritis & Rheumatism* 46.10 (2002): 2686-2694.

Delgado-Roche, Livan, and Fernando Mesta. "Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection." *Archives of medical research* 51.5 (2020): 384-387.

Dellavance, Alessandra, and L. E. Coelho Andrade. "Immunologic derangement preceding clinical autoimmunity." *Lupus* 23.12 (2014)

Deng, Sheng-Qun, and Hong-Juan Peng. "Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China." *Journal of clinical medicine* 9.2 (2020)

Devreese, Katrien MJ, et al. "Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation?." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18.9 (2020)

Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* (2020)

Dong, Yuanyuan, et al. "Epidemiology of COVID-19 among children in China." *Pediatrics* 145.6 (2020).

Dotan, Arad, et al. "The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity." *Autoimmunity Reviews* (2021).

Duret, Pierre-Marie, et al. "Recovery from COVID-19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF- α inhibitor etanercept." *Annals of the rheumatic diseases* 79.9 (2020).

Ehrenfeld, Michael, et al. "Covid-19 and autoimmunity." *Autoimmunity reviews* 19.8 (2020).

Elalfy MS, and Nugent D. Viruses, anti-viral therapy and viral vaccines in children with immunethrombocytopenia. *Semin Hematol*(2016)

EMA European Medicines Agency . 2021. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Benefits Still Outweigh the Risks Despite Possible Link to Rare Blood Clots With Low Blood Platelets.

EMA European Medicines Agency . 2021. EMA/PRAC/157045/2021 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal Assessment Report on Embolic and Thrombotic Events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other Viral Vaccines)

EMAa European Medicines Agency. 2021. EMA/PRAC/157045/2021 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal Assessment Report on Embolic and Thrombotic Events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other Viral Vaccines)https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf

EMAb European Medicines Agency. 2021. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Benefits Still Outweigh the Risks Despite Possible Link to Rare Blood Clots With Low Blood Platelets.<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* (2009).

Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med.* (2017)

Euro surveillance Editorial Team. "Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern." *Euro surveillance* 25.5 (2020).

F.Galeano-Valle,C.M.Oblitas,M.M.Ferreiro-Mazon,J.Alonso-Munoz,delToroCervera,P.Demelo-Rodriguez,Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thrombo-embolism,*Thromb.* (2020)

Filocamo, Giovanni, et al. "Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs." *The Journal of rheumatology* (2020).

Finelli, Lyn, et al. "Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020." *JAMA network open* 4.4 (2021)

Fischetti, Fabio, et al. "Thrombus formation induced by antibodies to β 2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor." *Blood* 106.7 (2005): 2340-2346.

Foucras. <https://www.pathobetonline.fr/upload/fichier/17ba0791499db908433b80f37c5fbc89b870084b.pdf>

Galeano-Valle, F., et al. "Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism." *Thrombosis research* 192 (2020).

Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer* (2016).

Gebhard, Catherine, et al. "Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe." *Biology of sex differences* 11 (2020).

Gemmati, Donato, et al. "COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males?." *International journal of molecular sciences* 21.10 (2020) .

Giannakopoulos, Bill, and Steven A. Krilis. "The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome." *New England Journal of Medicine* 368.11 (2013): 1033-1044.

Gil, Morayma Reyes, et al. "Assessment of lupus anticoagulant positivity in patients with coronavirusdisease 2019 (COVID-19)." *JAMA network open* 3.8 (2020) .

Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al A SARS- CoV- 2 proteininteraction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* (2020),

Greinacher, Andreas, et al. "Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination." *New England Journal of Medicine* 384.22 (2021): 2092-2101.

Guilmot, Antoine, et al. "Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infectedpatients." *Journal of neurology* 268.3 (2021): 751-757.

Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* (2019). Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Ray S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* (2020)

Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., et al. Impaired type Iinterferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients , *Science* . (2020).

Hampton, Lee M., et al. "General determination of causation between Covid-19 vaccines and possible adverse events." *Vaccine* 39.10 (2021): 1478.

Hampton, Lee M., et al. "General determination of causation between Covid-19 vaccines and possible adverse events." *Vaccine* 39.10 (2021): 1478.

Han, Wenzheng, et al. "The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019." *Journal of medical virology* 92.5 (2020)

Harzallah, Inès, Agathe Debliquis, and Bernard Drénou. "Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19: Response to Reply." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2020).

Helms, Julie, et al. "High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study." *Intensive care medicine* 46.6 (2020).

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*(2020)

Hosseini et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus *Biomedicine & Pharmacotherapy* (2020)

Hosseini, T. Gharibi, F. Marofi, M. Javadian, Z. Babaloo, B. Baradaran, Janus kinase inhibitors: a therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases, *J. Cell. Physiol.* (2020).

Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol*(2017).

Hu, Ben, et al. "Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19." *Nature Reviews Microbiology* (2020)

Huang, Chaolin, et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *The lancet* 395.10223 (2020): 497-506.

Huang, Chaolin, et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *The lancet* 395.10223 (2020): 497-506.

Hussein HM and Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*(2019)

Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M., et al. Guillain-Barré Syndrome- A classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allerg Immunol* (2016)

Jara, Luis J., et al. "Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand?." *Clinical Rheumatology* (2022): 1-7.

Jara, Luis J., et al. "Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand?." *Clinical Rheumatology* (2022): 1-7.

Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* (2020).

Jin, Jian-Min, et al. "Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality." *Frontiers in public health* 8 (2020).

Joachim L. Schultze and Anna C. Aschenbrenner ; COVID-19 and the human innate immune system ,Cell ; (2021)

Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shna S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Biological Review* (2020)

K. L. Allen, F. V. Fonseca, V. Betapudi, B. Willard, J. Zhang, K. R. McCrae, A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti- β_2 glycoprotein I antibodies. *Blood* (2012).

Kaklamanos, Aimilios, et al. "COVID-19 Immunobiology: Lessons Learned, New Questions Arise." *Frontiers in Immunology* (2021) .

Kanduc (a), Darja. "From anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry." *Antibodies* 9.3 (2020)

Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack *Clinical Immunology* (2020)

Kar, Tamalika, et al. "A candidate multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2." *Scientific reports* 10.1 (2020): 1-24.

Karaderi, Tugce, et al. "Host genetics at the intersection of autoimmunity and COVID-19: A potential key for heterogeneous COVID-19 severity." *Frontiers in Immunology* 11 (2020).

Khoruts, Alexander, and Joanne M. Fraser. "A causal link between lymphopenia and autoimmunity." *Immunology letters* 98.1 (2005) .

Knochelmann, Hannah M., et al. "When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity." *Cellular & molecular immunology* 15.5 (2018).

Krammer, Florian. "SARS-CoV-2 vaccines in development." *Nature* 586.7830 (2020): 516-527.

Kungwankiatichai S, Nakkinkun Y, Owattanapanich W, Ruchutrakool T. High incidence of antiphospholipid antibodies in newly diagnosed patients with lymphoma and a proposed aPL predictive score. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020

La Vignera, Sandro, et al. "Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D." *International journal of molecular sciences* 21.8 (2020): 2948.

Lai, Chih-Cheng, et al. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges." *International journal of antimicrobial agents* 55.3 (2020): 105924.

Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020,

Le Joncour, Alexandre, et al. "Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward." *Autoimmunity Reviews* 20.2 (2021): 102729.

Lefevre, Caroline, Émilie Przyrowski, and Véronique Apaire-Marchais. "Aspects virologiques et diagnostique du coronavirus Sars-CoV-2." *Actualités Pharmaceutiques* 59.599 (2020): 18-23.

Leonhard, Sonja E., et al. "Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps." *Nature Reviews Neurology* 15.11 (2019): 671-683.

Lerma, L. Angelica, et al. "Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19)." *Journal of translational autoimmunity* 3 (2020): 100073.

Levine, Jerrold S., D. Ware Branch, and Joyce Rauch. "The antiphospholipid syndrome." *New England Journal of Medicine* 346.10 (2002): 752-763.

Liblau, Roland S., et al. "Autoreactive CD8 T cells in organ-specific autoimmunity: emerging targets for therapeutic intervention." *Immunity* 17.1 (2002): 1-6.

Liu T, Gu J, Wan L. Anti-β2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2020.

Luchetti Gentiloni, Michele Maria, et al. "SARS-COV-2 Infection, vaccination, and immune-mediated diseases: Results of a single-center retrospective study." *Frontiers in Immunology* (2022): 1153.

Lunn, Michael P., et al. "COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations." *Brain* (2020).

M. L. Durkin, D. Marchese, M. D. Robinson, M. Ramgopal, Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) induced by influenza A virus subtype H1N1. *BMJ Case Rep.* 2013, bcr2013200474 (2013).

Magro, J.J. Mulvey, D. Berlin, G. Nuovo, S. Salvatore, J. Harp, A. Baxter- Stoltzfus, J. Laurence, Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases, *Trans. Res.: J. Lab. Clin. Med.* (2020).

Maiese, Aniello, et al. "Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review." *Forensic Science, Medicine and Pathology* 17.2 (2021): 279-296.

Mao, Ling, et al. "Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China." *JAMA neurology* 77.6 (2020): 683-690.

Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020,

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.

Mendoza-Pinto, Claudia, Mario García-Carrasco, and Ricard Cervera. "Role of infectious diseases in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant)." *Current rheumatology reports* 20.10 (2018): 1-7.

Meroni, Pier Luigi, et al. "Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies." *Nature Reviews Rheumatology* 7.6 (2011): 330-339.

Michelena, Xabier, et al. "Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 50. No. 4. WB Saunders, 2020.

Moutsopoulos, Haralampos M. "Anti-inflammatory therapy may ameliorate the clinical picture of COVID-19." *Annals of the rheumatic diseases* 79.9 (2020): 1253-1254.

Muratori, Paolo, et al. "Antinuclear antibodies in COVID 19." *Clinical and Translational Science* 14.5(2021): 1627-1628.

Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis. *Front Immunol* 2019;10:85.

Oldstone MB. Molecular mimicry: its evolution from concept to mechanism as a cause of autoimmune diseases. *Monoclonal Antibody Immunodiagnosis Immunotherapy*. 2014

Olivieri, Bianca, Corrado Betterle, and Giovanna Zanoni. "Vaccinations and autoimmune diseases." *Vaccines* 9.8 (2021): 815.

Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020

Papadakis, Emmanouil, Anastasia Banti, and Anna Kioumi. "Women's Issues in Antiphospholipid Syndrome." *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 18.9 (2016): 524-529.

Parikhani, Arezoo Beig, et al. "The inclusive review on SARS-CoV-2 biology, epidemiology, diagnosis, and potential management Options." *Current microbiology* (2021): 1-16.

Passam, Freda H., et al. "Beta 2 glycoprotein I is a substrate of thiol oxidoreductases." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 116.11 (2010): 1995-1997.

Perricone, Carlo, et al. "Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases." *Immunologic research* 60.2 (2014): 226-235.

Pierman, Guillaume, Etienne Delgrange, and Corinne Jonas. "Recurrence of Graves' disease (a Th1-type cytokine disease) following SARS-CoV-2 mRNA vaccine administration: a simple coincidence?." *European journal of case reports in internal medicine* 8.9 (2021).

Plac, ais 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;41(5):308–18.

Previtali, Giulia, et al. "The pathogenesis of thromboembolic disease in covid-19 patients: Could be acatastrophic antiphospholipid syndrome?." *Thrombosis Research* 194 (2020): 192-194.

Q. Maloir, K. Ghysen, R. Louis, J. Guiot, Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome, *Rev. Med. Liege* 73 (7-8) (2018) 370–375.

R. Cervera, I. Rodríguez-Pintó, G. Espinosa, The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 92, 1–11 (2018).

Ramos-Casals, Manuel, Pilar Brito-Zerón, and Xavier Mariette. "Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19." *Nature Reviews Rheumatology* 17.6 (2021): 315-332.

Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J ThrombHaemost* 2020

Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: a Mendelian randomization analysis. *medRxiv* 2020

Rodríguez, Yhojan, et al. "Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19." *Journal of autoimmunity* 114 (2020): 102506.

Romero-Sánchez, Carlos Manuel, et al. "Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry." *Neurology* 95.8 (2020): e1060-e1070.

Ruscitti, Piero, et al. "Pathogenic implications, incidence, and outcomes of COVID-19 in autoimmune inflammatory joint diseases and autoinflammatory disorders." *Advances in Rheumatology* 61 (2021).

S. Tartey, O. Takeuchi, Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells, *Int. Rev. Immunol.* 36 (2) (2017) 57–73.

Saheb Sharif-Askari, Narjes, et al. "Enhanced expression of autoantigens during SARS-CoV-2 viral infection." *Frontiers in Immunology* 12 (2021): 2271.

Salle, Valéry. "Coronavirus-induced autoimmunity." *Clinical Immunology* (2021): 108694.

Sasaki, Tokio, et al. "Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports." *Medicine* 97.30 (2018).

Sène, Damien, Jean-Charles Piette, and Patrice Cacoub. "Antiphospholipid antibodies, antiphospholipidsyndrome and infections." *Autoimmunity reviews* 7.4 (2008): 272-277.

Shapira, Yinon, et al. "Geographical differences in autoantibodies and anti-infectious agents antibodies among healthy adults." *Clinical reviews in allergy & immunology* 42.2 (2012): 154-163.

Sharmeen, Saika, et al. "COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 50. No. 4. WB Saunders, 2020.

Stokes, Erin K., et al. "Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–may 30, 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69.24 (2020): 759.

T. Gao, M. Hu, X. Zhang, H. Li, L. Zhu, H. Liu, Q. Dong, Z. Zhang, Z. Wang, Y. Hu, Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2- mediated complement over-activation, *MedRxiv* (2020).

Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta- analysis and systematic review. 2021

Talotta, Rossella, and Erle Robertson. "Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic." *World Journal of Clinical Cases* 8.17 (2020): 3621.

Talotta, Rossella, and Erle S. Robertson. "Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camel's back?." *Cytokine & growth factor reviews* 60 (2021): 52-60.

Talotta, Rossella, and Erle S. Robertson. "Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camel's back?." *Cytokine & growth factor reviews* 60 (2021): 52-60.

Tang, Kuo-Tung, Bo-Chueh Hsu, and Der-Yuan Chen. "Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review." *Frontiers in immunology* 12 (2021): 628.

Tang, Ning. "Response to "Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19"." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2020).

Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. 2020; *NEJM* 2020

Toscano, Gianpaolo, et al. "Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2." *New England Journal of Medicine* 382.26 (2020): 2574-2576.

Tsao HS, Chason HM, Fearon DM. Immune thrombocytopenia (ITP) in a SARS-CoV-2 positive pediatric patient. *Pediatrics* 2020

Tung, Moon Ley, et al. "Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots." *Rheumatology advances in practice* 5.1 (2021):

Tung, Moon Ley, et al. "Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots." *Rheumatology advances in practice* 5.1 (2021): rkaa081.

Uludag, Gunay, et al. "Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations." *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 11.1 (2021):

ur Rehman, Muhammad Fayyaz, et al. "Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review." *Computational and structural biotechnology journal* (2020).

V. Bonny , A. Maillard , C. Mousseaux , L. Plac, ais , Q. Richier ; COVID-19: physiopathologie d'un maladie à plusieurs visages , revue de la médecine interne 2020 .

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williams BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020

Varga, Zsuzsanna, et al. "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19." *The Lancet* 395.10234 (2020): 1417-1418.

Vera-Lastra, Olga, et al. "Two cases of Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants." *Thyroid* 31.9 (2021): 1436-1439.

Vetter, Pauline, Isabella Eckerle, and Laurent Kaiser. "Covid-19: a puzzle with many missing pieces." (2020). W

Vlachoyiannopoulos, Panayiotis G., et al. "Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19." *Annals of the Rheumatic Diseases* 79.12 (2020)

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasley D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020

Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020,

Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020

Wang, Chengdi, et al. "COVID-19 in early2021:currentstatus and lookingforward." SignalTransduction and TargetedTherapy 6.1 (2021):

Wang, Ruichen, et al. "Emergence of SARS-like coronavirus poses new challenge in China." Journalof Infection 80.3 (2020):

Weiss, Susan R., and Julian L. Leibowitz. "Coronavirus pathogenesis." Advances in virus research 81(2011): 85-164.

WHO World Health Organization. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva: World Health Organization; 2020.

WHO, World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021.No. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1. World Health Organization, 2021.

Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Hei- nemann A, et al. Autopsyfindings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective Cohort Study. Ann Intern Med 2020

Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Curr TopMicrobiol Immunol (2018).

Wise, Jacqui. "Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots." (2021).

WOH World Health Organization. "Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization." (2016).

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessmentof hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020,

Woodruff, Matthew C., et al. "Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodiesand morbidity in COVID-19." Nature immunology 21.12 (2020): 1506-1516.

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo- EM structure of the2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020.

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with humanrespiratory disease in China. Nature 2020 .

Wu, Fan, et al. "A new coronavirus associated with human respiratory disease inChina." Nature 579.7798 (2020): 265-269.

Wu, Peng, et al. "Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novelcoronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020." Eurosurveillance 25.3 (2020):

Wu, Zunyou, and Jennifer M. McGoogan. "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention." *Jama* 323.13 (2020): 1239-1242.

Xiao, Meng, et al. "Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19." *Arthritis & Rheumatology* 72.12 (2020): 1998-2004.

Xu, Ling, et al. "Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections." *Liver International* 40.5 (2020): 998-1004.

Yan Zhang, Meng Xiao, Shulan Zhang, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 *NEJM* April 8, 2020

Yang, Yongshi, et al. "The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China." *Journal of autoimmunity* 109 (2020): 102434.

Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018.

Yu Zuo1, Shanea K. Estes1, Ramadan A. Ali1, Alex A. Gandhi1, Srilakshmi Yalavarthi1, Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE*. 2020

Yu, Hai-qiong, et al. "Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients." *European Respiratory Journal* 56.2 (2020).

Zacharias, Hannah, et al. "Rheumatological complications of Covid 19." *Autoimmunity Reviews* (2021): 102883.

Zhang, Si, et al. "SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19." *Journal of hematology & oncology* 13.1 (2020): 1-22.

Zhang, Yan, et al. "Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* 382.17 (2020)

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020

Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases with COVID-19. *Clin Translat Sci* 2020

Zhou, Peng, et al. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin." *nature* 579.7798 (2020): 270-273.

Zhou, Yaqing, et al. "Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19." *Clinical and translational science* 13.6 (2020): 1077-1086.

Zhu, Na, et al. "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019." *New England journal of medicine* (2020).

Zubair, Adeel S., et al. "Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review." *JAMA neurology* 77.8 (2020): 1018-1027.

Zuily, S., V. Dufrost, and D. Wahl. "Thrombose artérielle et veineuse au cours du COVID-19." *Archives Des Maladies du Coeur et Des Vaisseaux. Pratique* 2020.291 (2020): 16.

Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N-L, Hassler P, et al. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *NEJM*. 2020

Zuo, Yu, et al. "Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19." *Science translational medicine* 12.570 (2020)

ANNEXES

Service Laboratoire CHU BLIDA
Unité Immunologie UHU Hassiba Benbouali

FICHE DE RENSEIGNEMENT

Nom & prénom :

Age :

Groupage sanguin :

Num de Tel :

Wilaya de Provenance :

Date d'hospitalisation :

Date de prélèvement :

TEST DE DIAGNOSTIC

PCR :

Test antigénique :

Sérologie :

Scanner :

ANTECEDENTS :

Diabète :

SAPL

Hépatopathies

HTA

LES

Asthme

Cardiopathie :

Vascularite

Evènement Obstétricaux

Obésité

PR

Autres :

Insuffisance Rénale

Thyroïdite

.....

SYMPTOMATOLOGIE COVID

Date d'apparition des premiers symptômes :

Fièvre :

Céphalées :

Péricardite :

Autres :

Fatigue :

Convulsions :

Ictère :

.....

Amaigrissement :

Livedo reticularis :

Cholestase :

.....

Arthralgie :

Purpura vasculaire :

Conjonctivite :

.....

ANNEXE I : Fiche de renseignements patients atteints de COVID-19

Fiche de renseignements

Information générales :

- Nom :
- Prénom :
- Âge :
- Sexe :
- Wilaya d'origine :
- Numéro de téléphone (mobile) :

Antécédent de pathologies :

-
-

Antécédent de COVID-19 :

- Examen de confirmation de l'infection :
- Date de l'infection :
- Symptômes :
-

Vaccin administré :

Date de la vaccination : ■1^{ère} dose :/..../..... ■2^{ème} dose :/..../.....

Symptômes apparaissant :

- Après la 1^{ère} dose de la vaccination :
.....
.....
- Après la 2^{ème} dose de la vaccination :
.....
.....

Tableau Symptômes associés à la COVID-19

Les signes et symptômes d'appel de la COVID-19 sont variés.

La plupart des personnes présentent de la fièvre (83-99 %), une toux (59-82 %), une fatigue (44-70 %), une anorexie (40-84 %), un essoufflement (31-40 %) et des myalgies (11-35 %). D'autres symptômes non spécifiques, notamment maux de gorge, congestion nasale, céphalées, diarrhée, nausées et vomissements, ont également été signalés. Une perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite.

Les autres manifestations neurologiques signalées incluent les vertiges, l'agitation, l'asthénie, les convulsions ou des signes évocateurs d'un accident vasculaire cérébral, notamment des troubles de la parole ou de la vision, une perte sensorielle ou des troubles de l'équilibre en position debout ou à la marche.

Chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés, en particulier, les premiers symptômes peuvent être atypiques : fatigue, baisse de la vigilance, perte de mobilité, diarrhée, perte d'appétit, syndrome confusionnel et absence de fièvre.

Les symptômes dus aux adaptations physiologiques chez la femme enceinte, tels que la dyspnée, la fièvre, les symptômes gastro-intestinaux ou la fatigue, les issues défavorables de grossesse ou la présence d'autres maladies, par exemple le paludisme, peuvent recouvrir en partie les symptômes de la COVID-19.

Chez l'enfant, la fièvre et la toux peuvent être moins fréquentes que chez l'adulte.

ANNEXE III : Symptômes associés à la COVID-19 (WHO, 2021).

Tableau Facteurs de risque de maladie sévère

Âge supérieur à 60 ans (augmente avec l'âge).

Les MNT sous-jacentes — diabète, hypertension, cardiopathie, maladie pulmonaire chronique, maladies vasculaires cérébrales, démence, troubles mentaux, maladie rénale chronique, immunosuppression, obésité et cancer — ont été associées à une hausse de la mortalité.

Chez la femme enceinte : grossesse tardive, IMC élevé, appartenance à une population non blanche, affections chroniques et affections spécifiques à la grossesse, comme le diabète gestationnel et la toxémie gravidique.

Tabagisme.

ANNEXE IV : Facteurs de risque de maladie sévère (WHO, 2021).

Pr. BOUDJELLA Mohamed Lotfi : mlofti021@hotmail.fr
KERRACHE Hamza : oussamahamzakerrache@gmail.com
ZAROUTA Mohamed Yacine : zaroutayacine@gmail.com
FLITI Mohamed Oualid : walidmax190@gmail.com

ABSTRACT:

A few cases of thrombocytopenia and APS-like thrombotic events have been reported in recipients of adenoviral vector-based COVID-19 vaccines. However, the association of aPL with COVID-19 vaccination is unclear. In our study, the comparison between the 03 groups: COVID-19 patients (n=106), vaccine receivers (n=38) and healthy controls (n=70), showed aPL rates at : 40%, 84 % and 19% respectively. We found highly significant values of aPL levels: in COVID-19 patients vs healthy controls ($p=0.005/OR=2.88$), vaccine receivers vs healthy controls ($p=10^{-10}/OR=18.63$), vaccine receivers vs COVID-19 patients ($p=10^{-5}/OR=6.48$). COVID-19 patients showed statistically significant values in anti-B2GPI IgM positivity compared to vaccine receivers and healthy controls ($p=0.004$, $p=0.015$ respectively). While vaccine receivers showed very highly statistically significant values in aCL IgM positivity compared to COVID-19 patients and healthy controls ($p=10^{-9}$, $p=10^{-12}$ respectively). These considerations suggest that aPL may represent a risk factor for thrombotic events after COVID-19 vaccination and warrant further investigations.

Keywords: COVID-19 vaccine - anti phospholipid antibodies – anticardiolipin - anti- β GPI

RESUME :

Quelques cas de thrombocytopénie et d'événements thrombotiques ressemblant au SAPL ont été signalés chez des receveurs de vaccins contre la COVID-19 à base de vecteur adénoviral. Cependant, l'association des aPL avec la vaccination COVID-19 n'est pas claire. Dans notre étude la comparaison entre les 03 groupes : sujets atteints de COVID-19 (n=106), sujets vaccinés (n=38) et témoins sains (n=70), a montré des taux d'aPL : 40%, 84% et 19% respectivement. Nous avons constaté des valeurs hautement significatives des taux d'aPL : chez les patients COVID-19 vs témoins ($p=0.005/OR=2.88$), vaccinés vs témoins ($p=10^{-10}/OR=18.63$), vaccinés vs patients atteints de COVID ($p=10^{-5}/OR=6.48$). Les sujets atteints de COVID-19 ont montré des valeurs statistiquement significatives en positivité des Ac anti-B2GPI IgM par rapport aux vaccinés et des témoins sains ($p=0.004$, $p=0.015$ respectivement). Alors que les sujets vaccinés ont montré des valeurs statistiquement très hautement significatives en positivité d'aCL IgM par rapport à la population des patients atteints de COVID-19 et des témoins sains ($p=10^{-9}$, $p=10^{-12}$ respectivement). Ces considérations suggèrent que les aPL peuvent représenter un facteur de risque d'événements thrombotiques après la vaccination contre le COVID-19 et méritent des investigations supplémentaires.

Mots clés : vaccin COVID-19 - anticorps anti phospholipides – anticardiolipine - anti- β GPI