



Université Alger 1  
Journal Universitaire Médical d'Alger 1

# DOSSIER SPÉCIAL COVID-19



9 788856 987412

Novembre 2020 - N° 00

ISSN 2716-9340

# Journal Universitaire Médical d'Alger 1 (JUMA)

Le **JOURNAL UNIVERSITAIRE MEDICAL D'ALGER 1 (JUMA)** est un journal scientifique dont la finalité est de promouvoir l'excellence et la recherche en Médecine, Médecine dentaire et pharmacie.

Les travaux soumis sont expertisés par des lecteurs issus de la communauté médicale et non médicale nationaux et internationaux.

Le **JOURNAL UNIVERSITAIRE MEDICAL D'ALGER 1 (JUMA)** adhère aux recommandations pour les manuscrits soumis aux journaux internationaux, proposées par le groupe de Vancouver. Ces recommandations précisent les règles d'éthique et des responsabilités à respecter pour être auteur, les conflits d'intérêts et les doubles publications.

Le **JOURNAL UNIVERSITAIRE MEDICAL D'ALGER 1 (JUMA)** est indépendant de l'industrie pharmaceutique.

**Langues** français, Anglais

## Type d'articles

- ✓ Editoriaux
- ✓ Articles originaux
- ✓ Mises au point
- ✓ Revue systématiques
- ✓ Cas clinique
- ✓ Imagerie en Médecine ou technique de laboratoire
- ✓ Histoire de la médecine
- ✓ Hommages
- ✓ Tribune
- ✓ Correspondance
- ✓ Thèses soutenues
- ✓ Lu pour vous

## Périodicité

La revue est trimestrielle, avec des numéros spéciaux thématiques.

## Comité scientifique/Rédaction

Il est chargé de réceptionner les articles, de les lire. Certains peuvent être rejetés parce qu'ils ne répondent pas à la forme ou ne répondent pas aux objectifs du JUMA. Les articles promotionnels de médicaments ou de matériel ne sont pas acceptés.

Il transmet les articles retenus à au moins deux lecteurs experts nationaux ou internationaux choisis sur la base de données du journal. Le délai de réponse est d'un mois. Les expertises sont faites sur document électronique

## Membres fondateurs

- Pr Abid Larbi
- Pr Amhis Wahiba
- Pr Amir Zine-Charaf
- Pr Aimeur Chaffaa
- Pr Benmessaoud Dalila
- Pr Brouri Mansour
- Pr Boukari Rachida
- Pr Gamaz Malika
- Pr Griene Lakhdar
- Pr Guermaz Rachida
- Pr Hammouda Doudja
- Pr Kacha Farid
- Pr Reggabi Mohamed
- Pr Smati Leila

- Pr Semrouni Mourad
- Pr Taright-Mahi Samya
- Pr Yala Djamel

## Comité scientifique

- Pr Abid Larbi
- Pr Amhis Wahiba
- Pr Amir Zine-Charaf
- Pr Aimeur Chaffaa
- Pr Benkhelfellah Nadira
- Pr Benmessaoud Dalila
- Pr Brouri Mansour
- Pr Boukari Rachida
- Pr Gamaz Malika
- Pr Griene Lakhdar
- Pr Guermaz Rachida
- Pr Hammouda Doudja
- Pr Imessaoudene Belaid
- Pr Kacha Farid
- Pr Kadour Selma
- Pr Lattafi Rachid
- Pr Mahdid Chafika
- Pr Meddane Malika
- Pr Smati Leila
- Pr Semrouni Mourad
- Pr Taright-Mahi Samya
- Pr Yala Djamel

**Editeur** Pr S. Taright

**Directeur du comité de Rédaction** Pr L. Griene

## Correspondants internationaux

- **Pr Karamanou Grece**
- **Pr Hanna-Louise Clark UK**
- **Pr Christos Chouaid , France**
- **Dr Lotfi BENSLAMA France**
- **Dr Paul MATTOUT France**

## Correspondants nationaux

- **Pr Snouber Abdelamadjid Université Oran  
Faculté de Médecine**
- **Pr Mustapha Bouziani Université Oran  
Faculté de Médecine**
- **Pr Fatma BOUZOUINA Université Oran  
Faculté de Médecine**
- **Pr Zaghez Mounir Université Annaba  
Faculté de Médecine**

Transmission des articles à [juma@univ-alger.dz](mailto:juma@univ-alger.dz)

## Editorial Pr Kacha

**« Une vie sans cause à défendre ne vaut pas la peine d'être vécue »**

**F. Fanon**

Je vous propose une cause à défendre. Une cause qui pourrait nous stimuler et nous redonner l'occasion de rêver à l'Université d'Alger, à sa faculté de médecine rayonnant sur tout le Maghreb comme elle l'a fait pendant un siècle.

Notre revue naissante nous permettra de rassembler un grand nombre d'universitaires de tout le pays et de nous forger la conscience collective qui nous manque. Seule cette conscience collective peut soutenir et enrichir le combat pour l'édification du socle nécessaire à la fondation d'une université puissante.

Ce premier numéro a été consacré à un drame exceptionnel, la pandémie de la Covid-19. Il nous permet ainsi de nous éclairer sur les enjeux qui se posent au pays et sur la nécessité de rassembler la communauté médicale, de connecter ses membres et de se connecter au monde. Nous prenons conscience aujourd'hui avec cette pandémie de notre niveau de développement et du fait que nous sommes au milieu du gué sans possibilité d'avancer avec nos propres connaissances et notre propre organisation et sans possibilité de retour en arrière.

Comment pouvons-nous participer à cette polémique mondiale sur l'éventualité et l'avenir d'une deuxième vague de la pandémie, sur l'origine du virus, sur le traitement efficace, sur l'efficacité du vaccin et sur le moment de la fin des mesures barrières, sans être performants et organisés ?

Il est évident que cette pandémie se terminera bien un jour ; il nous restera de cette expérience, qui a mobilisé la planète entière face à un danger sanitaire, la conviction qu'il faut intégrer l'idée que notre humanité ne peut avoir qu'un destin commun. Nous sommes tous liés à ce destin commun. Il n'y a qu'une seule santé et il nous faut décider tous ensemble sans distinction de lieu ni de moyen de la protéger. Le problème, c'est que les pays riches qui possèdent une avance technologique ne l'entendent pas de cette oreille. Nous n'avons aucun autre choix que de nous organiser, d'avancer et de relever les défis qui nous attendent ; notre revue nous y invite.

F. Kacha

## Sommaire

---

*SARS-CoV-2 : Que nous apprend la pandémie de Covid-19 ?*

---

**4**

D. Hammouda

---

*Les épidémies survenues en algérie à travers les siècles*

---

**17**

L. Abid

---

*SARS-CoV-2 : Distance horizontale et probabilité de transmission par aérosols*

---

**24**

M.A. Himeur; EL.M. Nebchi

---

*Aspects anatomo-pathologiques des lésions liées au SARS-CoV-2*

---

**31**

Z.C. Amir; F. Terkmani

---

*Covid-19 : De l'infection à la vascularite*

---

**39**

M. Brouri, M. Guermaz

---

*Diagnostic microbiologique de la COVID-19*

---

**50**

D. Yala, H. Ammari, YK. Souami

---

*Organisation des laboratoires de microbiologie ou de biologie médicale dans la lutte contre la Covid-19*

---

**68**

W. Amhis, S. Gourari, M. Tazir

---

*COVID-19 adulte : Approche diagnostique*

---

**75**

S. Taright-Mahi

---

*COVID-19 adulte : Approche thérapeutique*

---

**89**

B. Larbani, A. Benkacimi, S. Taright-Mahi

---

*Que sait-on de la COVID-19 chez l'enfant*

---

**111**

MS. Ladj, S. Touri, L. Smati, R. Boukari

---

*Covid-19 et Grossesse*

---

**119**

N. Cherfi

---

*Covid-19 et Diabète*

---

**127**

S. Azzoug

---

*SARS-CoV-2 et maladies cardio-vasculaires*

---

**133**

M. Chettibi

---

*Impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur la prise en charge des cancers*

---

**138**

M. Gamaz-Bensaou, R. Chorfi-Chabou, K. Bouzid

---

*Covid-19 et Santé Mentale*

---

**146**

D. Benmessaoud

---

*COVID-19 Etats des lieux pendant la pandémie au service de pathologie et chirurgie buccale du CHU Issad Hassani de Béni Messous*

---

**154**

S. Taright-Bazi, N. Aitmouffok, R. Lattafi

## SARS-CoV-2 : Que nous apprend la pandémie de Covid-19 ?

D. Hammouda

Université Alger 1, Faculté de Médecine

d.hammouda@univ-alger.dz

doudjah7@gmail.com

### Résumé

L'expression épidémiologique du virus SARS-COV-2, apparu en Chine en décembre 2019, est particulière : sa vitesse de propagation a pris de court des systèmes de santé peu préparés à une telle situation. Malgré des mesures de prévention drastiques prises partout dans le monde, le SARS-COV-2 montre des capacités de résurgence à tout moment et en tous lieux. Sa capacité de résistance met à mal les systèmes de santé, les obligeant à des mutations profondes de leurs systèmes d'hospitalisation et de surveillance des maladies. La perspective de la persistance de ce virus dans le temps nous enseigne que désormais, aucun pays n'est à l'abri de l'émergence d'une pathologie (ou d'un groupe de pathologies) provoquée (s) par un germe inconnu, devenu pathogène, voire létal pour l'être humain et capable de se propager rapidement dans la communauté humaine.

Cette évidence oblige tous les pays à adapter, renforcer leurs capacités de diagnostic et de traitement, et surtout, à améliorer très significativement leurs systèmes de surveillance épidémiologique pour renforcer leur réactivité face aux situations épidémiques. L'objectif ultime étant de prédire et d'identifier le plus tôt le risque et de prendre le plus rapidement les bonnes mesures pour casser la chaîne de transmission de toutes épidémies de maladies émergentes ou tout fléau sanitaire.

### Summary

The epidemiological expression of the SARS-CoV-2 virus, which appeared in China in December 2019, is special: its speed of spread has caught health systems unprepared for such a situation by surprise. Despite drastic preventive measures taken all over the world, SARS-COV-2 shows resurgence capabilities anytime and anywhere. Its resilience is undermining health systems, forcing them to undergo profound changes in their hospitalization and disease surveillance systems. The perspective of the persistence of this virus over time teaches us that now, no country is safe from the emergence of a pathology (or a group of pathologies) caused by an unknown germ, which has become pathogenic, even lethal for humans and capable of spreading rapidly in the human community. This evidence obliges all countries to adapt and strengthen their diagnostic and treatment capacities, and above all, to significantly improve their epidemiological surveillance systems in order to strengthen their responsiveness to epidemic situations. The ultimate goal is to predict and identify the risk as early as possible and to take the right measures as quickly as possible to break the chain of transmission of any epidemics of emerging diseases or any health scourge.

**Mots clés :** SARS-CoV-2 ; Covid-19 ; chaîne de transmission ; virulence ; contagiosité ; transmissibilité ; système de surveillance.

**Keywords :** SARS-CoV-2 ; Covid-19.

La pandémie de Covid-19 a pris de court la planète entière. La force et la soudaineté de l'agression n'ont permis à aucun pays (à l'exception de la Corée du Sud), de réagir à temps et dans la cohésion. Les connaissances sur le virus, acquises au fur et à

mesure du développement de la pandémie, ont été appliquées dans l'urgence et sans aucune visibilité, selon les moyens et la réactivité de chaque système de santé. L'OMS a été autant prise de court, que les systèmes de santé nationaux. Entre autres conséquences, la pandémie a mis à nu jusqu'aux insuffisances des systèmes de gouvernance, obligeant les pays à

des remises en question parfois dramatiques (USA, Brésil...). Le SARS-COV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2), à l'origine de cette pandémie n'est pourtant pas un virus inconnu. C'est un virus de la famille du SRAS, non pathogène pour l'homme jusqu'en 2002. Depuis son apparition, probablement en novembre 2019, probablement en Chine, le COVID-19 continue à suivre une croissance exponentielle, montrant des capacités de résurgence à tout moment, à tout endroit du globe, y compris dans les pays qui ont réduit l'épidémie très tôt (Hong Kong actuellement)

Pourtant, deux virus de la même famille, aussi virulents que le virus actuel, ont déjà provoqué des épidémies régionales : Le SARS-CoV (Sever Acute Respiratory Syndrom Coronavirus) en Afrique Centrale, en 2002 et le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), identifié en 2012 au Moyen-Orient. Pourtant, aucun pays en dehors de la Corée du Sud ne s'est préparé à l'éventualité d'une autre mutation de coronavirus.

La capacité de résistance des virus de cette famille et toute autre éventualité de ce type, doit nous pousser à une première constatation majeure : ce scénario peut se reproduire avec les mêmes virus ou avec d'autres virus mutants, à n'importe quel moment de la vie et de l'évolution de l'humanité ; cette pandémie n'est pas un épisode pénible qu'il nous faut traverser avec le moins de pertes possibles, **mais une donnée sanitaire constante, avec laquelle il nous faudra vivre dorénavant et contre laquelle il nous faudra nous armer en hommes, en matériels, en structures de diagnostic, de traitement, mais surtout, ce qu'il nous manque le plus, en systèmes de surveillances et en centres de recherche. Il faut s'y préparer au mieux dès maintenant.**

## I Filiation du SARS-CoV-2

Le coronavirus a été identifié pour la première fois dans les années 30 dans des volailles domestiques. La famille des Coronaviridae comprend quatre genres, alpha, bêta, delta et gamma coronavirus. Avant l'apparition de ce nouveau coronavirus, six d'entre eux étaient connus comme responsables d'infections humaines : 02 alphacoronavirus (HCoV-NL63 ; HCoV-229E) et 04 bêtacoronavirus (HCoV-OC43.

HCoV-HKUI. SARS-CoV-1. MERS-CoV). (Zhu N. Zhang D. 2019)

L'analyse phylogénétique des génomes des coronavirus a révélé que le SARS-CoV-2 est un nouveau membre du genre des bêtacoronavirus, qui comprend également le coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 semble être la chauve-souris. Le pangolin malais étant son hôte intermédiaire.

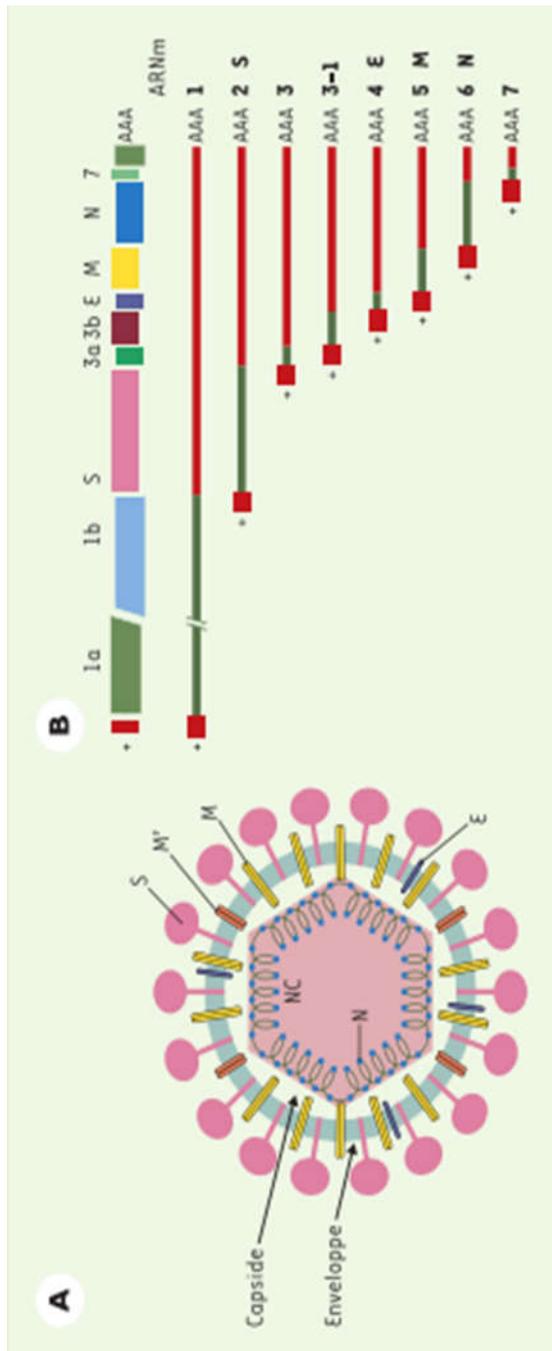
A ce jour donc, Sept virus de la famille des Corona sont connus pour provoquer des maladies chez l'homme : quatre d'entre eux provoquent des symptômes de rhume et trois ont subi récemment des mutations qui leur permettent de provoquer des atteintes respiratoires plus graves, très épidémiques :

- **Le SARS-CoV** (Sever Acute Respiratory Syndrom Coronavirus) a été identifié en 2002-2004, en Afrique Centrale, comme la cause d'une épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).
- **Le MERS-CoV** (Middle East Respiratory Syndrome) a été identifié en 2012 au Moyen-Orient où il provoquait des syndromes respiratoires. Depuis, 27 pays ont signalé des infections par MERS-Cov.
- **Le SARS-CoV-2** est identifié fin 2019 comme la cause de la maladie COVID-19 qui aurait débuté à Wuhan en Chine et s'est propagé dans le monde entier provoquant une pandémie qui dure jusqu'à ce jour, faisant, au 7 juillet 2020, 11. 626. 759 nouveaux cas et 538. 190 décès, dans 196 pays.

## Structure et génome

Les coronavirus sont des virus enveloppés contenant un seul brin d'ARN non segmenté, de polarité positif (qui peut donc être directement traduit en protéine). Le génome en grande partie code pour une réplicase composée de *orf1a* et *orf1b* qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en 16 protéines non structurales indispensables à la réplication virale.

Le virus est entouré d'une membrane lipidique, contenant des protéines de membrane structurale (M) et d'enveloppe (E) qui interagissent pour former l'enveloppe virale, cette couche contient également des glycoprotéines de pointe (S), qui est responsable de l'attachement à la cellule hôte et de la fusion membranaire lors de l'infection, la protéine associée à l'acide nucléique (ARN) forme la nucléocapside (N). (Figure suivante).



**A.** Représentation schématique d'une particule virale. L'enveloppe est formée des protéines S (spike), M et (M membranaires) et E (enveloppe).

La nucléocapside (NC), formée par l'ARN génomique associé à la protéine N, est contenue dans la capside, elle-même entourée de l'enveloppe.

**B.** Structure schématique de l'ARN génomique et des ARN subgénomiques d'un coronavirus prototype. L'ARN génomique (brin+) code pour les protéines d'enveloppe et de nucléocapside ainsi que pour la réplicase, transcrite à partir de l'ORF (open reading frame) 1a puis de l'ORF 1b par changement de phase de lecture. La polyprotéine produite par l'ORF 1a/1b est ensuite protéolysée en diverses protéines qui forment le complexe répliatif. Les protéines structurales S, M, N et E sont traduites à partir de la première phase de lecture (en vert) des ARN initiés en aval dans la séquence génomique du coronavirus. À l'extrémité 5' des ARN, une séquence 5' leader est présente, identique à l'extrémité 5' de l'ARN génomique (boîte rouge).

AAA = polyadénylation. [13]

### Le cycle infectieux

Comme chacun le sait, la connaissance est indispensable à la compréhension du mode de transmission et à la période de contagiosité du virus.

La protéine S du SARS-CoV-2 située sur l'enveloppe du virus a une affinité suffisante avec ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. Après fusion et largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte. La machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines, clivées en de nombreuses protéines indispensables au cycle viral s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe va permettre la production l'ARN viral néo-synthétisés et la production de protéines de structure de nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN obtenus 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.

## II La chaîne de transmission du SARS-CoV-2

### Comment le SARS-CoV-2 se propage-t-il ?

Transmis par l'animal à l'Homme, le virus se propage d'homme à homme par voie respiratoire

essentiellement. A ce jour, il n'y a pas de réel consensus sur sa vitesse de transmission. On estime cependant, qu'en moyenne, chaque personne infectée par le virus le transmet à 2-3 autres personnes.

La principale voie de transmission du virus se fait par des gouttelettes émises par la toux, l'éternuement ou une proximité de moins

de 1 mètre. Les gouttelettes peuvent être inhalées ou déposées sur des surfaces avec lesquelles des personnes saines peuvent entrer en contact. Elles s'infectent à leur tour en touchant leur nez, leur bouche ou leurs yeux. Le virus peut survivre plusieurs heures sur de nombreuses surfaces (carton, monnaie), jusqu'à plusieurs jours sur du plastique ou de l'acier inoxydable. Dans tous les cas, le nombre de virus en diminue dans le temps et ne peut pas rester indéfiniment en suspension dans l'air, en quantité suffisante pour causer une infection.

Une connaissance la plus fine des modes et vitesse de transmission est, bien sûr, fondamentale pour l'organisation d'une prévention primaire de l'infection et d'une stratégie de lutte efficace contre la propagation du virus

### III La propagation du SARS-CoV-2 est mesurée par de nombreux indicateurs :

#### 🔗 La mesure de la virulence du SARS-CoV-2 :

En virologie la **virulence d'un virus** est sa capacité à induire une infection grave. Plus un germe circule, plus il est virulent.

La virulence est mesurée par la proportion de formes graves et par le taux de létalité. Elle est diminuée par toutes les formes d'immunité collectives (naturelle, par la maladie ou acquise, par la vaccination).

### IV Létalité du COVID-19 depuis le début de la pandémie :

- Le taux moyen de létalité (nombre de décès rapporté au nombre de cas diagnostiqués) est de 3.7 %
- En Chine le taux de létalité moyen est de 2.3 %
- En Italie : 14.3 %
- En France : 14.05 %
- La moyenne mondiale est de 3.5 %
- En Algérie, selon les chiffres officiels la létalité est de 4.7 %

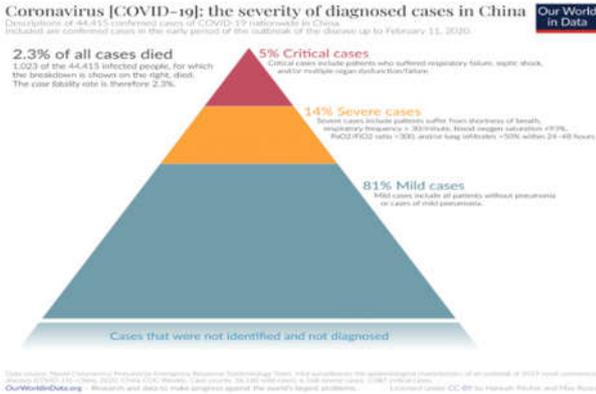
#### Létalité du Covid-19 au 22. 7. 2020

	Nombre de cas	Nombre de décès	Taux de létalité (%)
Monde			
Italie	244.752	35.073	14.3
France	214.607	30.168	14.05
Grande Bretagne	297.389	45.507	15.3
Portugal*	48.898	1.697	3.5
Egypte	89.078	4.399	4.9
Corée du Sud**	13.897	297	2.1
Taiwan**	451	7	1.6

\* Le Portugal est le seul pays européen à avoir utilisé l'hydroxychloroquine

\*\* Recours au dépistage systématique

Cependant, La répartition des décès par groupes d'âges montre un risque proche de 70 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus et celles porteuses d'une maladie chronique. Elle montre un risque nul chez l'enfant de moins de 10 ans. De plus, **cette tranche d'âge jouerait en définitive un rôle négligeable dans la transmission de l'infection.**



Ces données, et beaucoup d'autres, montrent qu'il s'agit d'un virus extrêmement agressif, se propageant très vite, particulièrement par les porteurs pré-symptomatiques. La lenteur de son évolution dans les premiers jours porte à sousestimer sa virulence mais toutes les expériences récentes rapportent un « moment de basculement » au cours duquel la transmission s'accélère en moins de 24 heures et qui se manifeste par le décuplement du nombre de nouveaux cas et de décès en une journée.

👉 **Mesure de la contagiosité du SARS-CoV-2 :**

La contagiosité est la capacité du virus à déclencher une maladie chez une personne contaminée. Elle est estimée par une formule mathématique appelé **R0**.

Le R0 ou taux de reproduction du virus, permet de connaître le nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse pourrait infecter.

Ce taux se calcule à partir d'une population qui est entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'est ni vaccinée ni immunisée contre l'agent infectieux. **Le R0 est un outil clé en épidémiologie pour prévenir la propagation d'un virus émergent.** Selon la valeur du **R0**, il est possible de savoir si une maladie pourra provoquer une épidémie et quelle en sera la gravité.

- Pour un **R0 <1**, une personne infectée infectera une personne au plus. Dans ce cas, la présence de la maladie dans la population déclinera rapidement.
- Pour un **R0 =1**, une personne infectée infectera une personne. Dans ce cas, le nombre de nouveaux cas augmentera

de manière régulière sans causer d'épidémie.

- Pour un **R0 >1**, une personne infectée infectera plus d'une nouvelle personne. La maladie va se propager pour devenir épidémique.

**C'est dire l'importance de disposer en permanence de cet indicateur pour guider la conduite à tenir face à une situation épidémique.**

**Exemples de R0 de maladies épidémiques connues :**



**Calcul du R0**

Le R0 se calcule sur la base de trois facteurs : « R0= transmissibilité x le nombre de contacts sociaux x durée de la période contagieuse »

➤ **Comment estimer le nombre de contacts sociaux?**

Il s'agit du nombre de contacts directs qu'ont les gens entre eux (regroupements de toutes sortes), En cas d'épidémie, le taux de contact direct est contrôlé en prenant des mesures telles que la fermeture des lieux publics, l'interdiction de célébrations sociales ou familiales et le placement en quarantaine des personnes infectées.

➤ **Comment estimer la durée de la période contagieuse?**

Plus cette période est longue, plus la probabilité de contaminer de nouvelles personnes est grande. la période de contagiosité dépend elle-même de **La période d'incubation du virus** qui est de 1 à 14 jours pour le SARS-COV-2. Nous savons que le virus, essentiellement transmis par

voie respiratoire (toux, éternuements), commence à **essaimer jusqu'à 2 jours avant l'apparition des symptômes cliniques** (toux, anosmie, agueusie...).

- **A quel moment est-on contagieux ?**

La période de contagion peut commencer 1 à 2 jours avant l'apparition des premiers symptômes mais les personnes infectées par le virus sont beaucoup plus contagieuses pendant la période symptomatique mêmes lorsque ces symptômes sont bénins ou peu spécifiques. Cette période de contagion pré-symptomatique joue un rôle important dans la transmission de la maladie.

**La période de contagion est maintenant estimée à 7 à 12 jours dans les cas modérés, jusqu'à une moyenne de 2 semaines pour les cas sévères.**

## V Quel est le R0 de la COVID-19 ?

### Estimations du R0 de la Covid-19

Plusieurs estimations ont été faites, utilisant des modèles différents :

- L'OMS a publié une première estimation de R0 en utilisant des informations précoces (OMS, décembre 2019).
- Li et al. (2020), sur les données des 425 premiers cas confirmés à Wuhan ont trouvé un R0 à 2,2, sans préciser la méthode de modélisation utilisée.
- Jonathan Read et al. (2019) de l'Université de Lancaster ont utilisé un modèle de transmission de métapopulation déterministe exposé-infecté-récupéré (SEIR) pour déterminer un R0 autour de 3,1.
- Majumder et Al. (Maimuna, 2020) a utilisé le modèle de décroissance de l'incidence et d'ajustement exponentiel (IDEA) pour estimer le R0 à 2,0–3,3.
- Plus récemment, Récemment, un grand groupe de chercheurs de plusieurs instituts dirigés par Jianhong Wu de l'Université d'York (Tang et al., 2020) a

proposé un modèle SEIR, arrivant à un R0 beaucoup plus élevé de 6,47.

- Au même moment, Zhang et al., (2020), à partir des données de l'épidémie du navire de croisière Diamond Princess, avec des conditions de quarantaine, ont montré que le R0 était de 2,28.
- Au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie, le consensus international s'est installé sur un R0 situé entre 2 et 3.

Les estimations de l'épidémie de SRAS-CoV en 2003 ont rapporté un R0 de 3 (Bauch et al., 2005), ce qui signifie que le SRAS-CoV-2 a une capacité de propagation similaire à celle du SRAS-CoV.



### La transmissibilité du virus :

C'est la probabilité de transmission d'une maladie. Ce facteur est étroitement *dépendant* du niveau d'hygiène d'une population : les mesures dites « barrières » (lavage des mains, port du masque, distanciation physique) diminuent la transmissibilité du virus. **Elles n'influent pas sur les autres facteurs de propagation du virus.**

### Impact de la sévérité de la COVID-19

Les données recueillies en Europe est aux USA, montrent qu'environ 20-30 % des cas de COVID-19 diagnostiqués sont hospitalisés et 4 % d'entre eux présentent une forme sévère. Les taux d'hospitalisation sont beaucoup plus élevés chez les 60 ans et plus et pour ceux présentant des problèmes de santé sous-jacents.

### ➤ Rôle des porteurs asymptomatiques dans la transmission de la maladie

OMS : juin 2020 : « ...Il semble rare qu'une personne asymptomatique transmette la **maladie** ».

Les premières données venues de Chine et de Singapour indiquaient, début janvier, que « plus de 50 % des transmissions sont dues aux porteurs asymptomatiques ». Nous savons aujourd'hui qu'il s'agit de porteurs pré-symptomatiques. Une étude réalisée les 26-27 janvier 2020, sur deux foyers de la pandémie : la ville de Tianjin (135 cas), en Chine, et à Singapour (91 cas), a pu établir qu'à Singapour, 48 % à 66 % des transmissions étaient pré-symptomatiques, et 62 % et 77 % à Tianjin.

La transmission du virus par des personnes asymptomatiques est considérée aujourd'hui comme très relative et mineure : l'absence de toux et d'expectorations réduit considérablement la transmission du virus. Par contre, **le rôle des personnes pré-symptomatiques est majeur dans la transmission du virus**. La recherche et l'isolement **rapide** de ces personnes est primordiale pour casser la chaîne de transmission du SARS-CoV-2.

Ces indicateurs montrent à quel point la surveillance d'une épidémie (à fortiori d'une pandémie) est complexe, bien au-delà du décompte quotidien des nouveaux cas. Elle doit tenir compte en permanence de l'évolution d'au moins trois indicateurs précis : la virulence du germe, sa contagiosité et sa transmissibilité, sur tout le territoire d'un pays.

## VI Épidémiologie de la COVID-19 depuis son apparition en décembre 2019

### 👉 Taux de croissance du COVID-19

Près de 26 millions de nouveaux cas et plus de 800.000 décès étaient enregistrés dans 188 pays au 1<sup>er</sup> septembre 2020. La pandémie, dont les premiers cas prouvés sont datés de novembre 2019, continue de plus belle et l'OMS considère que le pic épidémique mondial vient à peine d'être atteint. Dans les pays ayant réussi à endiguer la

Covid-19, les cas de résurgence de la maladie, y compris l'apparition de nouveaux clusters, sont nombreux et font redouter le départ d'une nouvelle vague épidémique à tout moment, en l'absence de moyens d'immunisation efficace. Les pays d'Europe du Nord et du Sud et l'Amérique, balayés par la première vague pandémique, ont été les plus gravement touchés. En Afrique, Les pays d'Afrique du Nord les plus touchés au 1<sup>er</sup> septembre 2020 sont l'Égypte (99.115 cas), le Maroc (63.781 cas) et l'Algérie (44.833 cas). En Afrique Sub-saharienne, L'Afrique du Sud (628.259 cas), le Nigéria (54.244 cas), le Ghana (44.460 cas) et le Cameroun (19.409 cas) sont les plus atteints. Pour l'instant, en Afrique sub-saharienne, à l'exception de l'Afrique du Sud, le développement de la pandémie est plus lent et plus modéré que dans le reste de la planète, mais personne n'est en mesure de prédire son évolution dans les mois qui viennent.

Toutes les observations ont montré qu'au plan régional, la pandémie de Covid-19 se comporte de la même manière que dans le reste du monde : stable pendant les premiers jours, avec une augmentation lente et constante du nombre de cas, elle montre brusquement, en 24 heures, avec une cassure brutale vers le haut de la courbe d'incidence quotidienne des cas.

### 👉 L'existence d'un système de surveillance performant est indispensable pour accompagner au plus près Ces Evolutions

Cependant, en situation d'épidémie de maladie transmissible, surtout par voie respiratoire, plus que le nombre de nouveaux cas, c'est le **taux de croissance des décès** lorsque ceux-ci augmentent qui constitue un meilleur indicateur à la fois de la virulence du germe en cause et de la qualité du dépistage et du traitement des cas.

L'indice utilisé **est le temps de doublement des décès qui, dans ce cas, est exponentiel et non pas linéaire**.

Exemple de doublement exponentiel : si nous avons 250 décès il y a trois jours et 500 aujourd'hui, le temps de doublement est de 3 jours. Avec 500 décès au temps T, on dépasse le million de décès après 11 doublements. Par ce

biais, il est possible d'anticiper l'évolution d'une épidémie.

Le tableau ci-dessous montre l'évolution des données de quelques pays du monde au 19 mars et au 12 juillet 2020 (source : ECDC 17 mars 2020) :

Pays	Temps de doublement des décès au 19. 03. 2020	Temps de doublement des décès au 12. 7. 2020
Monde (moyenne)	8 jours	61 jours
Chine	33 jours	138 jours
Espagne	3 jours	90 jours
Algérie	4 jours	61 jours
Egypte	2 jours	22 jours
Japon	2 jours	67 jours

*Données publiées par le ECDC (European Centre for Disease Control and Prevention). Il est possible de trouver les données de tous les pays sur le site de l'ECDC.*

Nombre de nouveaux cas et temps de doublement des cas :

Pays	Temps de doublement des cas 17. 03. 2020	Temps de doublement des cas 17. 03. 2020
Monde (moyenne)	11j	40 jours
Chine	38j	153 jours
Italie	4j	99 jours
Algérie	5j	42 jours
Maroc	4j	43 jours
Tunisie	6j	95 jours
France	4j	94 jours
Egypte	4j	30 jours
Japon	12j	84 jours
USA	2j	49 jours

\* source ECDC

### ➤ Ces tableaux appellent à plusieurs remarques :

Le temps de doublement des cas comme des décès a au moins quadruplé (monde) et a même décuplé dans certains pays (Italie, France, USA...).

Malgré cela, la pandémie reste active dans le monde entier ;

Elle est maintenant plus active (cas et décès) dans les pays qui sont entrés dans la courbe épidémique plus tard (Egypte, Algérie, Maroc...)

Il y a donc bien eu une vague pandémique partie d'Asie (Chine), qui a balayé l'Europe, les Amériques puis l'Afrique ou elle **semble** avoir perdu de sa puissance. L'avenir seul nous dira quel sera le comportement du virus et quelle sera l'efficacité des mesures que nous aurons prises pour freiner sa progression.

Au vu de ces données, il semble qu'en Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Mauritanie, Egypte...), le pic épidémique ne se situait pas fin avril 2020, mais :

à partir de fin mai en Egypte (plus 1. 132 cas entre le 27 et le 28 mai),

du 17 juin au Maroc (+ 539 nouveaux cas en 24 heures) et en Mauritanie (+ 204 cas),

du 26 juin en Algérie (+ 240 nouveaux cas enregistrés en 24h) et continue son ascension rapide depuis cette date, atteignant les 600 nouveaux cas quotidiens à la mi-juillet.

Ces augmentations continuent en fin juillet selon la même courbe ascendante, dans les 4 pays.

Cette configuration n'a rien de surprenant compte tenu de ce que nous savons de cette pandémie : la dynamique de la courbe épidémique est exactement identique à celles enregistrées dans les pays qui nous ont précédé. L'Egypte connaît la configuration la plus grave avec des pics à plus de 2.000 nouveaux cas par jour et près de 100 décès quotidiens.

### 👉 Situation de l'épidémie de COVID-19 en Algérie

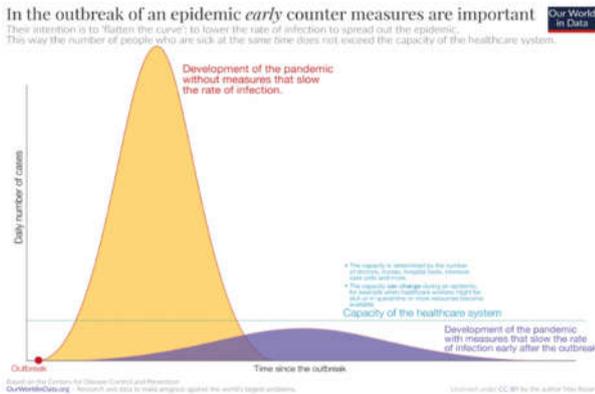
En Algérie, le bulletin N°105 (28 Aout 2020) de l'Institut National de Santé Publique, réalisé à partir des données publiées quotidiennement par le ministère de la santé, montre, au 28 août, un nombre total de cas cumulés de Covid-19 déclarés de 43 403 cas. Le taux d'incidence brut (TBI) national est de 101,88 cas pour 100 000 habitants avec des différences régionales significatives. Le TBI est de 114,57 cas pour 100 000 habitants au Sud du pays, 105,99 dans la région Centre, 97,78 pour l'Ouest et de 92,40 pour l'Est. Sept wilayas ont des incidences qui dépassent les 150 cas pour 100 000 habitants. Parmi elles, Blida (Centre) et Tindouf (Sud) ont des taux supérieurs à 200, avec respectivement 240,44 et 204,08 cas pour 100 000 habitants. Les autres wilayas de ce groupe sont par ordre croissant : Annaba (161,61), Sétif (163,49), Ouargla (163,88), Tipaza (164,93) et Oran (187,15). Au 1er août, ces incidences étaient dans le même ordre de 75,99 – 141,72 – 134,91 – 123,87 et de 126,80 cas pour 100 000 habitants.

Au 28 août, les taux d'incidence des quatre régions sanitaires continuent de progresser, notamment celui de la région Sud qui dépasse le taux national et celui des trois autres régions, avec 114,57 cas pour 100 000 habitants versus 103,90 au 14 août. La région Sud a atteint les 100 cas pour 100 000 habitants le 11 août ; elle est suivie par la région Centre (105,99 versus 90,85 au 11 août) et les deux autres régions Est et Ouest avec respectivement 97,78 versus 84,46 et 92,40 versus 79,80 cas pour 100 000 habitants. Les taux d'accroissement des quatre régions sanitaires entre les deux dates sont de 16,7 % et de 10,3 % respectivement pour le Centre et le Sud et de 15,8 % chacune pour l'Est et l'Ouest. L'évolution des courbes de mortalité montre que la région Centre reste classée première avec 4,57 décès pour 100 000 habitants, suivie de l'Est (3,52) ; toutes les deux ont un taux de mortalité supérieur au taux national (3,48) au 28 août. La région du Sud enregistre un taux de 3,04 décès pour 100 000 habitants. La région Ouest a le taux le plus faible avec 1,80 décès pour 100 000 habitants. Les taux d'accroissement de ces quatre régions sont de 13,3 % pour l'Est, 8,9 % pour le Centre, 8,7 % pour le Sud et de 5,4 % pour la région Ouest, entre le 14 et le 28 août. Graphe 4 : Evolution du taux de mortalité par région sanitaire au 28 août. Les taux d'accroissement de la morbidité et de la mortalité à l'échelle nationale sont pour les sept derniers

jours respectivement de 6,7 % et de 4,6 %. Comparé à la semaine se terminant le 14 août, on note une diminution des taux d'accroissement de la morbidité pour toutes les régions. Ainsi, ces taux étaient de 9,2 % - 12,2 % - 9,6 % et de 10,3 % respectivement pour le Sud, l'Ouest, l'Est et le Centre. Concernant la mortalité, les taux d'accroissement sont plus variables. On note une augmentation de ce taux pour le Sud qui passe de 3,9 % à 4,2 %. Pour toutes les autres régions, on observe une diminution de ces taux qui étaient de 5,0 % - 6,5 % et 5,1 % respectivement pour l'Ouest, l'Est et le Centre. On note une diminution de 3,7 points pour l'Ouest entre le 14 et le 28 août.

### Impact des mesures de confinement sur l'évolution de l'épidémie :

Les mesures de confinement visent d'abord à ralentir la circulation du virus et donc à diminuer l'incidence quotidienne de l'infection, mais il vise aussi à transformer **le pic épidémique en plateau** de manière à répartir le nombre de nouveaux cas dans le temps et empêcher que les structures de santé soient submergées pendant un temps court avec le risque d'effondrement d'un système de santé si des milliers de cas venaient à se déclarer en même temps. La Corée du Sud qui s'est doté d'un système de veille sanitaire performant après l'épidémie de SRAS qui l'avait prise de court, a mis en place un dépistage systématique et massif de toute la population suivie d'un confinement de tous les cas Covid+. En procédant ainsi, elle n'a pas eu à recourir à un confinement général de la population. Ce pays a d'excellents résultats à ce jour aussi bien en nombre de cas que, surtout, en nombre de décès. Les autres pays du monde, y compris les pays occidentaux, n'ont pas procédé au dépistage systématique, faute de moyens humains et matériels suffisants. Certains d'entre eux, totalement pris de court, ont donné ce spectacle terrible d'hôpitaux totalement submergés.



En Algérie, où le confinement s'est fait trop tôt par rapport à l'évolution de la courbe épidémique, le déconfinement a coïncidé avec une augmentation prévisible du nombre de cas, marquant l'amorce de l'ascension de la courbe épidémique à laquelle nous devons faire face pour une durée que nous ne pouvons pas anticiper.

### 👉 Quelle stratégie immédiate, post-déconfinement

#### ➤ Freiner l'ascension de la courbe d'incidence du COVID-19

**Le seul moyen de freiner l'épidémie est de casser la chaîne de transmission du SARS-CoV-2 en agissant simultanément :**

- Sur la virulence, en diminuant les formes graves et la létalité ;
- Sur la contagiosité, en faisant baisser le R0 ;
- Sur la transmissibilité du virus, en appliquant drastiquement les mesures barrières.

#### ➤ Diminuer la virulence du germe en protégeant les catégories vulnérables.

Elle implique l'identification et la protection des catégories vulnérables : les personnes de plus de 65 ans et les patients porteurs de maladies chroniques

#### ➤ La diminution de la contagiosité par la diminution du R0 est la mesure déterminante pour arrêter l'épidémie. Elle est aussi très complexe et difficile à réaliser :

Dépister et diagnostiquer les porteurs de virus à l'aide de tests diagnostiques rapides **en partant des clusters et à un stade pré-symptomatique** ;

Isoler **rapidement (dans les 24h)** les porteurs de virus pendant toute leur période de contagiosité

Les traiter jusqu'à négativation de la PCR

**Interdire les contacts sociaux (regroupements, réunions...) des personnes susceptibles de développer le Covid-19 jusqu'à atteindre un R0=0**

**Impact de la pratique des tests diagnostiques systématiques sur l'incidence et la létalité du Covid19 :**

	Population	Incidence et létalité du Covid19 au 23. 3. 2020	Incidence et létalité du Covid19 au 20. 7. 2020
Taiwan	23,6 millions	195 (02 décès)	451 cas (07 décès)
Hong Kong	7,5 millions	155 (04 décès)	1 886 cas (12 décès)
Japon	120 millions	1 100 cas	25. 463 cas (986 décès)
Corée du Sud	51,5 millions	9 000 cas	13,771 cas (296 DC)
Singapour	5,7 millions		47,912 cas (27 DC)

→ **Diminuer la transmissibilité** de la maladie par l'application des mesures barrières : distanciation physique, port de masque, hygiène des mains.

La diminution de la transmissibilité du virus est considérée par beaucoup comme la seule mesure de lutte contre l'épidémie. Or, même appliquée de façon drastique, elle ne peut pas arriver à elle

seule à casser la chaîne de transmission ni à arrêter l'épidémie.

### ➤ Mesurer l'immunité collective de la population

→ évaluer le niveau d'immunité collective et l'améliorer

En l'absence de données cliniques suffisantes, les connaissances sur les réponses immunitaires développées contre le SRAS-CoV-2 sont limitées.

Ce que nous savons :

- Des études expérimentales, sérologiques et séro-épidémiologiques suggèrent fortement que les coronavirus, y compris le SRAS-CoV-2 induisent des anticorps neutralisants et protecteurs. Ces études semblent également indiquer que l'immunité médiée par les anticorps est de courte durée.

### Ce que nous savons sur les réponses immunitaires cellulaires

- La mémoire immunologique protège contre la réinfection et est médiée par des anticorps spécifiques et des lymphocytes T.
- Peu d'informations sont disponibles sur les réponses immunitaires conférées par les cellules T contre les coronavirus. Des données expérimentales émanant d'études in vivo portant sur des souris suggèrent que les cellules T de la muqueuse des voies respiratoires pourraient être un facteur de protection significatif.
- Cependant L'étude des lymphocytes T de la muqueuse respiratoire chez des humains malades et convalescents est requise pour confirmer ces observations. Elle est difficile à réaliser compte tenu des contraintes liées aux prélèvements. Les réponses à ces questions auront des conséquences pratiques importantes.

**Des questions importantes restent posées :**

- L'immunité conférée par la maladie protège-t-elle contre une deuxième contamination ?
- Si oui, combien de temps dure la protection immunitaire ?
- Pourquoi les enfants et les adolescents ne semblent développer que des formes mineures de Covid-19 ?
- Y a-t-il des réponses immunitaires délétères pour l'organisme ?
- Y a-t-il des indicateurs immunologiques prédictifs du risque de développer une forme grave de Covid-19 ?
- Peut-on développer un vaccin contre le SARS-CoV-2

La question est : **Comment atteindre un niveau d'immunité de groupe suffisant pour freiner l'épidémie de Covid-19 ?**

→ Estimer le niveau d'immunité naturelle collective atteint en faisant une étude de séro-conversion sur un échantillon représentatif. Seules des études itératives au cours du temps permettront de connaître la réponse à cette question au fur et à mesure du développement de l'épidémie.

→ **Le vaccin serait l'arme absolue mais pourra-t-il stimuler suffisamment et pour une longue période la réponse immunitaire face au nouveau coronavirus ?**

- La conception rationnelle d'un vaccin est basée sur une connaissance précise de l'immunité protectrice. Tant que nous ignorons les modalités de la réponse immunitaire protectrice vis à vis du Covid-19, le développement du vaccin reste incertain.

Pr Christopher Whitty (Directeur du NIHR : National Institute for Health Research et conseiller du chef du gouvernement britannique) : » *...la première question, dont nous ignorons aujourd'hui la réponse : est-il possible d'obtenir une immunité naturelle après avoir contracté le virus, et ce, durant une période prolongée. Si cela s'avère ne pas être le cas, cela ne rend pas la mise au point d'un vaccin impossible, mais réduit largement les chances que cela se produise* » (« **There is only an "incredibly**

**small probability” of a coronavirus vaccine being available for public use or a full lifting of social distancing restrictions in the next calendar year, . . »).**

« *Il existe aujourd’hui des cas de personnes ayant été réinfectées par le virus après l’avoir contracté une première fois, ce qui s’avère assez inquiétant...Il faut que les gens aient conscience que la mise au point d’un vaccin qui, à l’instar de celui contre la rougeole, les protégerait à vie ne sera pas nécessairement possible* » (Ch. Whitty)

Ces doutes concernant la mise au point d’un vaccin efficace reposent aussi sur le fait qu’aucun vaccin n’a jamais été mis au point contre les autres formes pathogènes du coronavirus ; pour lesquels il a été par ailleurs démontré que l’immunité naturelle contre ces diminuait rapidement.

### 👉 **Combien de personnes faut-il vacciner pour stopper l’épidémie ?**

- En connaissant le taux de reproduction (R0) d’un virus, il est possible de déterminer le pourcentage de la population à vacciner pour stopper une épidémie :
- % de population à vacciner=  $(1-1/R0) \times 100$ .

### 👉 **Quelles perspectives à plus long terme ?**

La pandémie de Covid-19 continue de plus belle. Le plus probable est qu’elle dure au moins jusqu’à l’hiver prochain. La courbe épidémique est maintenant ascendante en Afrique. En Algérie, nous amorçons à peine l’ascension vers le pic épidémique. Il faudra utiliser tous les moyens pour en diminuer l’impact sur notre système de santé. Dans les pays de l’est et du nord de la planète on assiste à une résurgence de clusters dans des régions qui l’avaient pourtant presque vaincu (Hong-Kong, Catalogne, France). La perspective d’un vaccin efficace reste imprécise et aléatoire. Nous devons nous préparer à vivre avec le virus pendant une longue période. Les mesures de prévention ne

doivent pas être prises pour « passer un cap avant de revenir à la normalité » mais doivent nous accompagner pour une longue période.

**De plus, rien n’indique que le SARS-COV-2 sera le dernier coronavirus à muter pour devenir virulent pour l’Homme.** Déjà, et Selon les données actuelles, il existerait deux souches circulantes du SARS-CoV-2 : les souches L et S

- La souche S serait plus ancienne que la souche L. À ce stade, rien ne permet de confirmer si la mutation a eu lieu chez l’homme ou chez les hôtes intermédiaires (animal).
- **La souche L serait la souche circulante la plus sévère et la plus fréquente (70 % des échantillons), tandis que la souche S serait moins agressive et moins fréquente (30 % des échantillons).**

*"La mutation peut aller dans les deux sens, vers plus de virulence ou moins de virulence, plus de contagiosité, moins de contagiosité." (G. Kierzek)*

*"Grâce aux moyens de détection et aux mesures de lutte contre le coronavirus, la circulation de la souche L, plus sévère et donc plus facilement détectable, tend à diminuer". Mais le virus peut muter : le virus isolé en Chine en janvier n’est pas tout à fait le même que celui trouvé en Italie ou en France mais ce n’est pas non plus un virus complètement différent. G. Kierzek)*

**Ces données nous obligent à nous préparer dès maintenant à faire face à deux éventualités :**

1. Celle d’une cohabitation longue avec le virus, surtout en cas de difficultés à mettre au point un vaccin efficace ;
2. Celle du risque, à tout moment, d’une nouvelle mutation de virus de cette famille ou du SARS-CoV-2 lui-même.

Cette évidence nous oblige à poser d’emblée un problème stratégique majeur : aucun pays n’est désormais à l’abri de l’émergence d’une maladie provoquée par un germe inconnu, devenu pathogène, voire létal, pour l’être humain. Les pays (ou régions du monde) qui ne se doteront pas d’un **système de veille sanitaire doté de moyens de surveillance modernes** contre les pathologies émergentes garderont un grand point

de vulnérabilité pour leur population et pour leur économie.

**Face à ces perspectives, la priorité absolue sera de se doter d'un système robuste de veille sanitaire, loin du recueil artisanal des nouveaux cas quotidiens que nous pratiquons encore aujourd'hui.**

L'objectif principal d'un tel système est de prédire ou d'identifier le plus tôt le risque épidémique et de prendre le plus rapidement les mesures visant à casser la chaîne de transmission du virus. Toute la robustesse de ce système réside dans la justesse de ses prédictions et la rapidité des mesures prises pour casser tout épidémie ou fléau sanitaire.

## VII Références

1. Yan Bai, Lingsheng Yao; Tao; IFei Tian; Dong-Yan Jin; Lijuan Chen; Meiyun Wang. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of Covid-19. *JAMA*. 2020;323 [14] :1406-1407. doi:10. 1001/jama. 2020. 2565
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 ;579 (7798) :265-269.
3. Edward livingston, Karen Busher. Coronavirus Disease 2019 (Cocid-19) in Italy. *JAMA*. 2020 ;323 [14]. doi :10. 1001/jama 2020. 4344
4. Didier Raoult ; Alimuddin Zumla ; Franco Locatelli ; Giuseppe Ippolito ; Guido Kroemer. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features ans hypotheses. *Cell Stress*. 2020 Apr; 4 (4): 66–75. Published online 2020 Mar 2. doi: 10. 15698/cst2020. 04. 216
5. WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29 March 2020.
6. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69 [14] :411–5.
7. Inglesby TV. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. May 1. doi : 10. 1001/jama. 2020. 7878.
8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. Mar 26;382 [13] :1199-1207.
9. Institut National de Santé Publique ; Bulletin épidémiologique N° 105 du 28 août 2020, Algérie
10. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARSCoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382 [16] :1564-1567.
12. Li J, Wang Y, Gilmour S, Wang M, Yoneoka D, Wang Y, You X, Gu J, Hao C, Peng L, Du Z, Xu DR, Hao Y. Estimation of the epidemic properties of the 2019 novel coronavirus: A mathematical modeling study. *MedRxiv*: 2020a [https://www. medrxiv. org/content/10. 1101/2020. 02. 18. 20024315v1. full. pdf](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20024315v1.full.pdf)
13. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi NL, Tang S, Xiao Y, Wu J. Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions. *J Clin Med* 2020a;9 (2): E462.
14. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, Munday JD, Kucharski AJ, Edmunds WJ, Funk S, Eggo RM; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health* 2020;8 (4) : e488–96. DOI PubMed
15. Centers for Disease C. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. 03 MAY 2020.

## Les épidémies survenues en Algérie à travers les siècles

L. ABID

Université Alger 1, Faculté de Médecine

L.ABID@UNIV-ALGER.DZ

abid\_larbi@yahoo.fr

### Résumé

Au cours des 19<sup>ème</sup> et 20<sup>èmes</sup> siècles, plusieurs épidémies sont survenues en Algérie. Peste, choléra et paludisme ont sévit à plusieurs reprises dans plusieurs régions du pays, entraînant désolation, misère et pertes humaines par milliers. Au 20<sup>ème</sup> siècle, c'est la tuberculose qui prédomine, responsable de plus de morts que toutes les maladies épidémiques réunies. Elle ne fut maîtrisée qu'après l'indépendance du pays grâce à un programme national antituberculeux progressivement élaboré et appuyé par des recherches menées sur le terrain, programme qui fut cité en exemple par l'OMS. Cet historique montre que les mesures prophylactiques prises pour contenir la pandémie actuelle de Covid-19 ont été mises au point pendant les siècles précédents.

### Summary

During the 19th and 20th centuries, several epidemics occurred in Algeria. Plague, cholera and malaria have raged repeatedly in several regions of the country, causing desolation, misery and human losses by the thousands. In the 20th century, tuberculosis predominated, responsible for more deaths than all epidemic diseases combined. It was only brought under control after the country's independence thanks to a national anti-tuberculosis program that was gradually developed and supported by research carried out in the field, a program which was cited as an example by WHO. Aspects Anatomopathologiques Des Lésions Liées Au SARS-CoV-2 contain the current Covid-19 pandemic have been developed during previous centuries.

**Mots-clefs** : épidémie, peste, choléra, paludisme, tuberculose, contamination, prophylaxie, catastrophe humanitaire.

**Keywords** : outbreak, plague, cholera, malaria, tuberculosis, contamination, prophylaxis, humanitarian disaster.

**E**n cette période de pandémie de Covid-19 et des différentes polémiques que suscite cette affection tant en ce qui concerne son origine, les moyens de contrecarrer son extension, son traitement, sa prévention, les conséquences sociales, sanitaires et économiques, il y a lieu de rappeler qu'au fil de l'histoire, de nombreux germes et virus se sont propagés entre les populations, laissant derrière eux des centaines, voire des milliers de victimes.

### Notre pays a-t-il vécu pareilles situations sanitaires dans le passé ?

Oui, l'Algérie fut atteinte et parfois très sévèrement, au cours des siècles, par les grandes épidémies qui désolèrent le bassin méditerranéen.

### I Les épidémies de peste

Parmi les épidémies qui ont touché l'Algérie, on peut citer, au mois de juin 1556, l'épidémie de peste qui sévissait à Alger et qui fut à l'origine du décès de Salah Rais, le Dey d'Alger.

En 1794, à Oran, des pèlerins revenant de la Mecque apportèrent une nouvelle épidémie qui fera désertir la ville. Mais l'épidémie qui laissa le plus de séquelles dans la population fut certainement celle de 1867-1868, car elle survint pendant la colonisation française et frappa des tribus parvenues au dernier degré de la misère, dont on avait saccagé les abris et les sources de vie, et était associée à d'autres calamités telles sécheresse, famine, épidémies de choléra et de typhus. Cette situation explosive entraîna la déclaration de guerre par El Mokrani trois ans plus-tard et permit au cardinal Lavigerie de trouver un terrain propice pour l'évangélisation des enfants orphelins à Saint Cyprien des Attafs, à Biskra et en Kabylie.

Cette catastrophe humanitaire avait atteint un point tel que Jules Verne écrivit en 1869 : « *la population arabe est condamnée à disparaître dans un court espace de temps* ».

Au cours de la seconde guerre mondiale, grâce aux conceptions scientifiques des médecins et hygiénistes américains, la peste disparaîtra d'Algérie jusqu'en 2003 où près d'une douzaine de cas sont venus rappeler aux autorités sanitaires de l'Algérie indépendante et au monde que la peste est toujours d'actualité. Le romancier Albert Camus avait, en 1947, fait de la peste le sujet et le titre d'une de ses œuvres les plus remarquables, bien qu'il n'ait assisté à aucune épidémie de peste à Oran ou dans une autre région d'Algérie.

## II Les épidémies de choléra-morbus

L'Algérie, de part sa vocation de port ouvert sur la Méditerranée, a été particulièrement exposée. Plusieurs épidémies se sont abattues dans l'Algérois, l'Oranie mais également dans le reste du pays, au cours des premières décennies de l'occupation française. Par sa soudaineté et la rapidité avec laquelle il entraîne le décès, le choléra avait marqué la population de l'époque : la mort survenait 48 heures après une incubation de quatre jours.

Le choléra déclenchera sa 1<sup>ère</sup> épidémie en 1934 à l'hôpital militaire d'Oran, à la suite d'immigrants venus de Gibraltar. L'épidémie se propage dans la ville tuant près de 1 000 personnes. Elle

s'étendra à Mascara, Mostaganem, Médéa et Miliana et on dénombrera près de 1500 victimes.

L'année suivante, en 1835, Alger est atteinte par une épidémie importée de Marseille et de Toulon. Bilan 12 000 décès dans l'Algérois et 14000 décès dans le Constantinois.

C'est de 1849 que date la 2<sup>ème</sup> épidémie massive qui atteint Oran et qui marquera les esprits. C'est de France qu'arrive le choléra. Le 4 septembre 1849 l'épidémie éclate de façon foudroyante dans divers points de la ville d'Oran. Les migrations de population entraîneront l'extension de l'épidémie aux communes voisines, et autres villes de l'Oranie. Le 4 novembre, une procession partit de l'église Saint Louis jusqu'au plateau de Santa Cruz en scandant « *notre Dame de Santa Cruz, ayez pitié de nous, sauvez-nous* ». Une pluie s'abat sur la ville nettoyant les égouts, délivrant enfin Oran de l'épidémie. Le bilan de cette épidémie donnait 882 décès militaires et 2472 civils.

Le Constantinois a été le département le moins touché en raison du faible trafic portuaire entre Annaba et Skikda et les ports de France.

En 1831, le choléra a fait son apparition lors du pèlerinage à la Mecque où il décime la moitié des pèlerins. Les ravages d'une autre épidémie de choléra en 1865 vont pousser les Etats européens à prendre des mesures urgentes pour protéger le continent européen. Cette épidémie est l'événement déclencheur de l'intervention des puissances européennes dans la régulation du pèlerinage à La Mecque.

Afin d'éviter qu'une catastrophe d'une même ampleur ne se reproduise lors du pèlerinage de 1866, le gouvernement français provoque la réunion d'une nouvelle Conférence sanitaire internationale à Constantinople. Pour la 1<sup>ère</sup> fois, un lien direct est établi entre le pèlerinage à La Mecque et la diffusion du choléra. Des mesures d'isolement drastiques sont prises dans les Lieux Saints.

De toutes les épidémies, celle de 1893 est la plus meurtrière. Le bilan des victimes est évalué à près de 33.000 décès. Il est particulièrement tragique pour les pèlerins algériens et tunisiens dont le taux de mortalité atteint 38 %. La protection de l'Europe contre le risque cholérique constitue un

des enjeux sanitaires majeurs de la 2<sup>ème</sup> moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle.

La lutte contre le choléra figurera ainsi à l'ordre du jour de la plupart des Conférences sanitaires internationales jusqu'à la Grande Guerre.

Des structures de quarantaine sont mises en place au niveau de la mer Rouge, mais les autorités coloniales d'Algérie sont très critiques à l'égard de cette organisation quarantenaire. Traditionnellement, à leur retour de pèlerinage, les pèlerins algériens étaient internés au fort de Sidi-Ferruch pour une période d'observation de 3 à 5 cinq jours. Un nouveau lazaret sera inauguré à l'extrémité du cap Matifou en 1884 afin de pallier les déficiences du lazaret d'El-Tor, sur la mer Rouge. Ce lazaret de Cap Matifou restera en service jusqu'en 1914, tandis qu'une circulaire de 1873 imposera une obligation de visa et la justification des ressources nécessaires.

**La survenue d'une épidémie de peste en Libye, en 1874, sera l'occasion pour le Gouverneur Général d'Algérie d'interdire le départ à la Mecque cette année-là.** Il s'agit de la première d'une longue série d'interdictions qui va faire du *hajj* algérien le modèle d'un « *pèlerinage à autorisation* ». Pendant la décennie 1880, les gouverneurs généraux interdisent, à l'exception de l'année 1886, tous les départs en pèlerinage des Musulmans d'Algérie. **La décennie 1880 reste ainsi la période la plus prohibitive de l'histoire du pèlerinage algérien.**

L'histoire de ces deux affections que sont la peste et le choléra permet de comprendre, lorsque l'on doit choisir entre choses aussi mauvaises l'une que l'autre, l'expression populaire dit : **« Choisir entre la peste et le choléra ».**

### III Le paludisme en Algérie

Le paludisme est signalé en Algérie au 12<sup>ème</sup> siècle. Dans son livre "Le Miroir", Hamdan Khodja, notable et diplomate turc décrit le pays juste avant l'occupation française : *"La Mitidja est un pays marécageux et malsain, une plaine dont le sol ne vaut pas les autres terrains de la Régence et où règne continuellement une fièvre intermittente avec laquelle vivent presque toujours les habitants qui sont déjà acclimatés"*.

Dès les premiers mois de colonisation française, les troupes du corps expéditionnaire subirent d'énormes pertes dues à la fièvre palustre. En 1837, le Général Berthezène, déclarait : **"La Mitidja n'est qu'un immense cloaque ; elle sera le tombeau de tous ceux qui oseront l'exploiter."** Le paludisme contraint d'évacuer 18 000 hommes dans le second semestre de 1830. De même, durant l'expédition du Mexique, 1 231 soldats français meurent au combat mais 4694 de maladie.

L'Algérie fut le premier champ d'expérience de la lutte antipaludique et le cadre des premières expérimentations des méthodes d'enquêtes paludométriques et de la prophylaxie moderne du paludisme.

Le drainage et l'assèchement des terres marécageuses fut la première mesure de lutte antipaludique qui porta ses fruits. Ce fut ensuite, la perspicacité de médecins tels Laveran et Maillot qui s'illustrèrent, le premier en découvrant l'agent causal un parasite, l'hématozoaire, le second en améliorant le traitement de la maladie par la quinine, un remède très efficace : le sulfate de quinine (dont un dérivé, l'hydroxychloroquine est actuellement l'objet de controverse dans le traitement du coronavirus).

Les frères Sargent qui dirigèrent pendant des dizaines d'années l'Institut Pasteur d'Algérie contribuèrent à l'étude des techniques paludométriques, les index endémiques, ainsi qu'au développement et à l'application des méthodes de la prophylaxie.

Dans les années 50, le nombre de cas se chiffrait à environ **50.000 à 70.000 cas par an**. Au début des années 60, une nette recrudescence des cas de paludisme est constatée (**jusqu'à 100.000 cas par an en 1960**). Mais avec la signature du protocole de collaboration avec l'OMS, en 1963, une campagne de pré-éradication est lancée en 1964 avec la création du Bureau Central de l'Eradication du Paludisme (BCEP) qui devait assurer la direction technique des opérations. La célébration de la Journée mondiale de lutte contre le paludisme, le 24 avril 2018, a coïncidé avec la pré-certification de l'Algérie par l'OMS comme pays devant éliminer le paludisme à la fin de l'année 2018.

## IV La tuberculose

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, la tuberculose était responsable de plus de mort que toutes les maladies épidémiques réunies.

Il semble qu'avant l'occupation française, l'Algérie était indemne de tuberculose. Salluste (homme politique et historien romain) écrivait : « *Les habitants de l'Afrique du Nord, ont le corps sain, agile, résistant aux fatigues : la plupart meurent de vieillesse, sauf ceux tués par le fer ou par les fauves, car il est rare que la maladie triomphe d'eux* ». Cependant, il peut paraître étonnant que la phtisie ne soit pas mentionnée dans les écrits anciens alors qu'elle sévissait en Arabie et en Egypte et que chaque année des contingents de hadjis algériens se rendaient aux lieux saints de l'Islam pour des voyages de plusieurs mois ?

Les médecins débarqués avec l'armée française s'étonnaient de ne pas rencontrer la tuberculose ou du moins de ne la rencontrer que rarement. Lors du congrès de la tuberculose en 1905, le Dr. Gillot a présenté un rapport où il mentionnait que « *lorsque les français pénétrèrent en Algérie en 1830, ils trouvèrent le pays entier à l'abri de la tuberculose* ». Cette rareté de la tuberculose fut mise sur le compte d'un véritable antagonisme entre la tuberculose et le paludisme, deux maladies de nature différentes au point où certains médecins de la faculté proclamèrent la quasi-immunité de l'Algérie vis-à-vis de la phtisie et que le climat algérien « est réfractaire à la génération et au développement des tubercules ». (Broussais, 1843) Cette notion eut pour effet d'attirer en Algérie un contingent important de tuberculeux venant d'Europe. Alger devient une station de cure climatique. C'est de cette époque que datent les "cottages" construits sur les collines de Mustapha supérieur, l'hôtel Saint Georges, l'hôtel Splendid réservés aux touristes et curistes anglais des classes aisées.

Au niveau du chemin du Telemly et de l'avenue Debussy, se situait l'hôtel pension Victoria, où Karl Marx séjournera de février à mai 1882, envoyé par les médecins londoniens pour soigner une pleurésie purulente.

Mais si la tuberculose était rare autrefois, au début des années 1900, elle constitue, en Algérie, une maladie des plus courantes. Ce serait la

population européenne qui aurait diffusé la tuberculose parmi la population autochtone.

En 1868, à l'époque des grandes famines qui ont touché toutes les campagnes algériennes, Masse constate : *Il y a des phtisiques parmi les Arabes. Nous avons pratiqué dans trois provinces d'Algérie ... nous avons trouvé la phtisie partout où nous avons pu la rechercher.* " La paupérisation des campagnes, consécutive à la politique coloniale de cantonnement et de refoulement, puis l'exode des travailleurs vers les centres urbains ou comme réserve de main-d'œuvre agricole, autour des zones de colonisation contribuent à disséminer la maladie.

On trouve trace de la tuberculose dans l'histoire des familles, comme dans la littérature "orale", dans les poèmes chantés dans la steppe comme dans les témoignages recueillis en Kabylie sur les anciens émigrés revenus tuberculeux.

Entre 1938 et 1954, l'incidence annuelle de la tuberculose est de 400 à 500 cas pour 100 000 habitants, soit 30 000 nouveaux cas par an, et la prévalence de 60 000 cas, dont la moitié sont des cas contagieux. La permanence de ces chiffres s'explique par le faible impact des moyens de lutte disponibles et engagés, dans une population qui compte 9 millions d'individus en 1954 : la moitié des malades atteints de tuberculose meurent dans les trois ans qui suivent le début de la maladie. En effet à part les conseils d'hygiène et les traitements symptomatiques prodigués aux malades qui peuvent avoir un accès à un médecin, la population algérienne ne bénéficie d'aucune mesure de prophylaxie de masse.

La vaccination BCG est faite à titre individuel. Il faudra attendre "la campagne internationale contre la tuberculose" lancée par l'OMS et le fond international de secours de l'enfance, après la deuxième guerre mondiale, pour que la vaccination BCG s'applique à la majorité des enfants algériens entre 1949 et 1962.

Dans les villes la priorité est donnée au traitement individuel des malades par la collapsothérapie au besoin complétée par des "sections de brides" ou par la chirurgie. Les malades sont hospitalisés dans quelques services hospitaliers spécialisés à Alger, Oran, Constantine puis entre 1946 et 1950 à Miliana, Sétif, Sidi Bel Abbès, Tizi Ouzou.

Les insufflations d'air dans la cavité pleurale, faites une à deux fois par mois, ont pour but d'entretenir le pneumothorax jusqu'à cicatrisation des lésions, ce qui prend deux ans au minimum, 3 à 5 ans en moyenne.

La grande guerre va amplifier les tendances : Dans les années 20, à l'hôpital Mustapha, la tuberculose représente 15 % des décès chez les européens et 30 % chez les musulmans. Selon le professeur Pélissier, la tuberculose représentait **800 à 900 décès/an pour la ville d'Alger !** Le Dr. Lemaire écrira : « *Tous ceux qui vivent dans la Casbah ont réduit de moitié leur espérance de vie ; nous avons souvent diagnostiqué une phtisie pulmonaire en les écoutant tousser et en répondant positivement à la question : As-tu été en France ?* » Pour C. Rosenberg : « **Les taux d'incidence et de mortalité par tuberculose chez les musulmans étaient comparables à ceux des Noirs en Afrique du Sud au plus fort du boom minier durant l'Apartheid, supérieur au 66/10. 000 subis par les communards parisiens durant le siège prussien de 1870/1871 et des 60/10. 000 juifs morts de TB dans le ghetto de Varsovie en 1942** ».

La chronologie de la création des dispensaires et leur implantation géographique montrent bien les limites de leur action potentielle. A Alger, se sont créés successivement : en 1919, le dispensaire de la rue de Metz à Belcourt ; en 1923, celui de la rue Lazerges à Bab El Oued ; en 1929 celui du centre Lucien Raynaud au Ruisseau ; en 1934, le dispensaire Léon Bernard, dans le sous-sol du pavillon Laennec à l'hôpital Mustapha ; En 1936, le dispensaire Rist, annexe au service des tuberculeux de l'hôpital Birtraria et celui du boulevard de Verdun, à la Casbah, créé par la croix rouge française, initialement pour les anciens combattants de la guerre 1914-1918.

A Oran et Constantine en 1924, puis beaucoup plus tard à Annaba, à Sétif et Skikda sont ouverts des dispensaires antituberculeux d'efficacité inégale.

Mais dans les conceptions médicales de l'époque, le sanatorium reste l'élément clef du dispositif de prise en charge des malades pour lequel se mobilise dès 1923, l'Association Algérienne contre la Tuberculose, devenue plus tard, vers 1932, "Association des Sanatorium Populaires d'Algérie et de Lutte Antituberculeuse", en vue de faire pression sur les pouvoirs publics, le premier objectif de l'association, en 1934, sera la construction du sanatorium de Rivet (Meftah).

Parmi les milliers de malades anonymes, certains sont célèbres, ainsi : Mohamed BELOUZDAD, mort en sanatorium en 1952 ; L'écrivain Albert CAMUS ; Le président Mohamed BOUDIAF traité et opéré pour tuberculose en 1950.

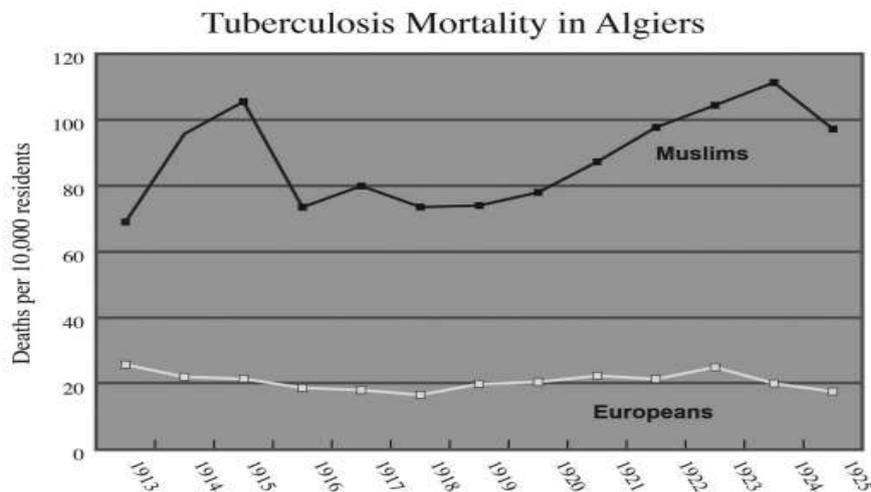


TABLE 1: From A. Lévi-Valensi, "La tuberculose pulmonaire chez l'indigène musulman," *Algérie médicale*, 4th ser., 37, no. 66 (June 1933): 356.

Sur l'initiative de l'Assemblée Algérienne de 1947, un hôpital spécialisé pour les tuberculeux est construit à Béni Messous, entre 1948 et 1950 (actuel CHU Béni Messous) s'ajoutant aux lits de l'hôpital Mustapha et de l'hôpital Birraria. Cependant, chaque année entre 1950 et 1954, 1500 tuberculeux sont refusés faute de place à la consultation Léon Bernard de l'hôpital Mustapha. Au début des années 50, un sanatorium est construit au Djebel Belloua, près de Tizi Ouzou.

La découverte de l'isoniazide en 1953 marque une nouvelle étape et le début d'un grand espoir pour les malades. Son association au PAS et à la streptomycine entrainera l'abandon progressif de la collapsothérapie entre 1956 et 1960.

A partir de 1960, une chimiothérapie triple et associée à tous les malades reconnus. Mais elle dure encore 18 à 24 mois, elle n'est pas gratuite, et tous les malades n'ont pas accès ni au diagnostic, ni aux médicaments. Même lorsque le traitement est prescrit dans les DAT, il n'est pas supervisé, et il est mal contrôlé, car le traitement est ambulatoire. Au lendemain de l'indépendance, la Tuberculose représentait un problème majeur de santé **publique**. Pour Levi-Valensi et Chaulet en 1963, la tuberculose est un « **Fléau ayant tous les caractères d'une maladie de masse affectant une proportion si élevée de la population qu'elle contribue à entraver le développement économique et social du pays** ».

Un programme national antituberculeux est progressivement élaboré et appliqué, entre 1966 et 1972 appuyés par des recherches menées sur le terrain par des médecins algériens. Détection prioritaire des cas contagieux dans tous les secteurs sanitaires équipés d'un laboratoire de microscopie. Chimiothérapie ambulatoire pendant 12 mois de tous les cas reconnus, vaccination BCG de tous les nouveau-nés sont les mesures techniques de base de ce programme.

En fonction des progrès des connaissances, on introduira en 1969 la chimiothérapie intermittente directement supervisée deux fois par semaine dans le traitement de 12 mois puis, en 1980, on généralisera la chimiothérapie de courte durée, réduisant la durée totale de traitement à 6 mois, grâce à l'apport de la rifampicine et du pyrazinamide.

Depuis 1967, le traitement est gratuit pour les malades. Les anciens centres hospitaliers spécialisés ont disparu, faisant place à des CHU comportant plusieurs spécialités ou à des hôpitaux de secteurs sanitaires. Les anciens dispensaires antituberculeux sont intégrés au réseau des structures sanitaires extrahospitalières, et se transforment en consultations de référence pour la tuberculose et les autres maladies respiratoires. Il faut noter au passage que ce n'est qu'en 1993 que l'OMS recommandera une nouvelle stratégie contre la tuberculose, ou stratégie de DOTS, fondée sur l'intégration des activités de lutte antituberculeuse dans les structures existantes et sur l'application de la chimiothérapie de courte durée sous supervision directe.

Aujourd'hui, l'Algérie détecte et traite la grande majorité de ses malades tuberculeux, gratuitement. La tendance générale est au déclin des taux de morbidité tuberculeuse.

## V Conclusion

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, le progrès des communications a facilité les contaminations d'un continent à l'autre. Les itinéraires des grandes pandémies du choléra aux XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles ont montré le rôle qu'ont joué les pèlerins et les caravanes commerciales dans la propagation de la maladie. Ils soulignaient la rapidité croissante de sa progression par le développement des communications (rôle des bateaux à vapeurs et des chemins de fer).

Le relais du choléra est pris par la tuberculose qui va devenir le fléau des nouvelles sociétés industrielles dès la première partie du XIX<sup>e</sup> siècle. Mais à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, avec le développement de la microbiologie, il devient possible d'isoler chez les malades, des germes, de les cultiver et de les modifier pour atténuer leur virulence et les inoculer à des fins prophylactiques. C'est ainsi que choléra, peste, tuberculose, typhus ont trouvé leur vaccin. Grâce aux cultures cellulaires, des vaccins s'adresse à d'autres affections virales de l'enfance : rougeole (1962), oreillons (1967), rubéole, (1969) varicelle (1974) ...

La conférence d'Alma-Ata, au Kazakhstan, en 1978, désigne la vaccination comme un élément clé des « soins de santé primaires » prioritaires

dans les pays pauvres, en raison de son « universelle » applicabilité, de son faible coût et de sa propagation aisée par des équipes formées sur le tas.

Mais si les vaccins sont sources d'espoirs face à la résurgence de maladies, avec la perte de crédibilité de l'OMS pendant cette pandémie de Covid-19, ils génèrent également des craintes quant au pouvoir des industries pharmaceutiques et sont de plus en plus contestés, comme une grande partie de la littérature scientifique et non des moindres (Lancet, New England Medical Journal) jugée peu fiable voire mensongère ou frauduleuse par le rédacteur en chef de la revue « Lancet »

Le caractère effrayant d'une épidémie explique que la société, pour se défendre, tente « d'apaiser » l'irritation divine : pénitences, processions, offices, prières se multiplient. Des campagnes de désinformation d'origines diverses foisonnent sur les réseaux sociaux, telle que la théorie du complot : *« les juifs auraient fabriqué le coronavirus pour soumettre le monde et stériliser la population mondiale »*, comme l'a affirmé un invité sur une chaîne télévisée turque.

La survenue de la pandémie de Covid-19 devant laquelle nous avons été pendant un temps, démunis sur le plan thérapeutique, avec une dissémination rapide, a entraîné les mesures mises au point pendant les siècles précédents et qui combinent interdiction et prévention, ossature logique des décisions prises en matière de santé publique contemporaine.

Le confinement dans le cadre de la pandémie au COVID-19 représente un facteur de stress important, au-delà d'une durée de 3 mois. La raréfaction des contacts sociaux et la crainte d'une contamination augmentent l'anxiété sociale.

L'angoisse financière, la perte d'un être cher, la culpabilité, l'ennui et le fait de ne plus être professionnellement et socialement valorisé viennent s'ajouter aux autres sentiments. Selon Johanna Rozenblum, psychologue clinicienne, **l'isolement a des effets délétères sur notre psychisme et sur notre moral. Être obligé de rester à domicile n'est naturel pour personne.**

En Algérie, cette pandémie (près de 42. 000 cas confirmés et 1446 décès) a quand même permis

de constater, la mobilisation pleine et entière des personnels de santé, leur abnégation, et le lourd tribut (près de 100 décès) qu'ils sont en train de payer pour la prise en charge des malades.

## VI Références

1. Abid Larbi. La pratique médicale en Algérie de 1830 à nos jours. Ed. ANEP 2008
2. Chaulet Pierre. repères pour une histoire de la tuberculose en Algérie.
3. Grandvoininnet G. Histoire des sanatoriums en France (1915-1945). thèse médecine 2018.
4. Hamdan Ben Othman Khodja. le Miroir. Aperçu historique et statistique sur la régence d'Alger. Ed. Sindbad, 1834.
5. Levi- Valensi ; Chaulet. L'organisation de la lutte antituberculeuse en Algérie. 1963
6. Rozenblum Johanna. Covid-19 : Quel stress post-confinement ? Magazine santé 2020
7. Salluste. Bellum Iugurthinum. année 43 après J. C.

## SARS-CoV-2 : Distance horizontale et probabilité de transmission par aérosols.

M.A. Himeur ; EL.M. Nebchi

Laboratoire de Biophysique, Université Alger 1, Faculté de Médecine

ma.himeur@univ-alger.dz

dr.himeur@gmail.com

### Résumé

Devant l'évolution exponentielle de la pandémie SARS-CoV-2, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande l'utilisation des masques et une distanciation physique de 1 à 2 mètres. Cependant, ces recommandations semblent insuffisantes devant la distance horizontale parcourue par les gouttelettes, qui peut dépasser les 2,5 mètres. Par ailleurs, le risque de contamination par aérosols n'est pas exclu. Des mesures et moyens physiques supplémentaires sont donc nécessaires pour réduire la transmission virale, surtout dans les milieux confinés.

### Summary

A head of the exponential development of the SARS-CoV-2 pandemic, the World Health Organization recommends the use of masks and a physical distance of 1 to 2 meters. However, these recommendations seem insufficient with the horizontal distance travelled by droplets, which can exceed 2.5 meters. By elsewhere, the riCovid-19: De L'infection a La Vasculariteluded. Additional measures and physical means are therefore necessary to reduce viral transmission, especially in confined areas.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, distance horizontale des gouttelettes, taille des gouttelettes, transmission aérosols, ultra-violet, filtre HEPA.

**Keywords :** SARS-CoV-2, horizontal droplet distance, droplet size, aerosols transmission, ultraviolet, HEPA filter.

## I Introduction :

La pandémie SARS-CoV-2 évolue depuis décembre 2019, avec élévation exponentielle du nombre des cas enregistrés : le nombre de contaminés déclarés, qui était de 40 à 60 cas entre le 31 décembre 2019 et le 20 janvier 2020, a atteint le 11 mars 2020 le chiffre de 118 000 cas sur l'ensemble de 114 pays avec 4 291 décès [1]. Cette évolution a suscité des interrogations sur les différentes voies possibles de transmission du virus, surtout devant les premières estimations de  $R_0$ , qui se situaient entre 2,2 et 2,8. Dans ce document, seront exposés les différents travaux scientifiques sur la formation et la distribution des nuages et

gouttelettes expulsés suite à la toux et/ou l'éternuement et leur contribution à la propagation virale du SARS-CoV-2.

## II Mécanisme de la toux / éternuement et formation des gouttelettes

La toux est caractérisée par la fermeture de la glotte après irritation, avec augmentation rapide de la pression intra thoracique, suivie par la réouverture de la glotte : l'air est alors expulsé avec un haut débit. Lors de l'éternuement, aux mouvements de la glotte s'associe une constriction du pharynx [2]. Plusieurs facteurs physiques sont impliqués dans la formation des gouttelettes : la tension superficielle et la viscosité favorisant la genèse des grosses gouttelettes,

alors que la vitesse de l'air favorise la production de petites gouttelettes [3].

L'éjaculat d'éternuement ou de toux est composé de deux phases, l'une gazeuse et l'autre liquide. La phase liquide est un mélange de salive et de mucus, la salive ayant des propriétés physiques proches de celles de l'eau : densité de 1 000 kg/m<sup>3</sup>, viscosité dynamique de 1 mPa et tension superficielle de 60m/Nm. Mais elle est viscoélastique vue sa contenance en grande quantité de glycoprotéines et bio-polymères, tel que MUC 5B, donnant des temps de relaxation de la muco-salive entre 2,24 ms et 76,2 ms [4,5]. La phase liquide est composée de filaments de fluides non newtoniens sous l'action d'un étirement. En premier temps le solvant domine la dynamique et on assiste à un amincissement sous l'effet de la viscosité ; puis lorsque les polymères deviennent suffisamment étirés, ils résistent à la rupture entraînée par la tension superficielle, engendrant la formation d'une chaîne de perles, conséquence d'un déséquilibre entre les forces capillaires, visqueuses et élastiques. La viscoélasticité joue un rôle clé dans la sélection des tailles finales des gouttelettes [6].

Le numéro de Deborah (De), quantifie l'effet de la viscoélasticité, indiquant l'amplitude relative du temps de relaxation des polymères ( $\lambda$ ) et l'échelle de temps de fragmentation ( $i$ ).  $De = \lambda / i$ . Dans les travaux de Scharfman et al., les ligaments de muco-salive ont un diamètre qui varie de 0.409 à 0,952 mm. Pour ces diamètres observés le ( $i$ ) varie de 0,97 à 3.40 ms ; donnant un numéro de Deborah entre 0,65 et 78,73 [3]. Dans ce flux liquide-gaz, on constate la formation de bulles partielles de fluides, appelées « poches de fluides ». Il s'agit d'une autre dynamique basée sur l'aérodynamie qui tend à aplatir le volume en une feuille qui se dilate au fur et à mesure sous l'effet de la pression aérodynamique. On observe la formation d'une structure de sac qui se dilate et s'amincit jusqu'à ce qu'elle devienne instable pour finir par se rompre (Figure 01). A l'intérieur des trous, les ligaments qui se forment perpendiculairement à la surface du rebord du sac vont se diviser en gouttelettes suite à l'instabilité de Rayleigh-Taylor [7-9].

Les travaux de l'équipe de Bourouiba démontrent que l'expulsion du flux d'air a une durée d'environ 200 à 250 ms et que le nombre de Reynold (Re) dépend du diamètre de la bouche (d), du débit (Q)

et la viscosité de la phase gazeuse,  $Re = Q/dv$ . Re est beaucoup plus important pour l'effort d'éternuement (4. 10<sup>4</sup>) comparativement à celui de la toux (10<sup>4</sup>) [3, 10]. Ces données physiques expliquent que les gouttelettes se trouvent juste à la sortie de la bouche au cours de l'effort de toux, alors qu'un nuage dense avec présence de gouttelettes plus éloignées de la source est observé au cours de l'éternuement (Figure 02). La viscoélasticité joue un rôle important dans le ralentissement du processus de rupture des ligaments dans le temps (retard dans le temps de fragmentation) jusqu'à un facteur 40 comparativement à un fluide newtonien.

### III Distance horizontale de propagation des gouttelettes

L'Organisation Mondiale de Santé (OMS) recommande une distanciation physique de sécurité de 1 à 2 m, pour éviter toute contamination par les grosses gouttelettes contenant le virus SARS-CoV-2. Cette limite a été documentée surtout par les travaux de Jennison (1942), qui ont été réalisés par d'anciennes techniques photographiques avec impossibilité de détecter les petites gouttelettes et la phase gazeuse.

La distance horizontale parcourue par une gouttelette dépend de plusieurs paramètres physiques : la viscosité du liquide expiré, le type de ventilation, la vitesse d'expiration, le taux d'évaporation et la dynamique des nuages turbulents. Dans la littérature, huit études récentes allant de 2006 à 2019, montrent une trajectoire ou distance horizontale supérieure à 2 m pour des gouttelettes de diamètre inférieur à 60  $\mu$ m, (quatre travaux ont utilisé des systèmes de modélisation basés sur la dynamique des fluides sans prendre en considération les interactions d'un flux à particules multiphasiques, et trois études ont défini la toux comme un jet turbulent, c'est-à-dire une éjection continue avec conservation de quantité de mouvement au lieu d'une bouffée turbulente (éjection courte et soudaine). De l'ensemble de ces travaux utilisant des modélisations différentes, la distance horizontale est estimée entre 2 et 8 m [11-14]. Pour les quatre études qui ont utilisé des expériences sur l'être humain afin de valider les modèles mathématiques, deux études sont en

faveur d'une distance horizontale dépassant les 2,5m [15,16].

#### IV Taille des gouttelettes et contamination

Dans les précédentes épidémies de coronavirus, on a recensé un taux très élevé de contamination dans le corps médical allant de 21 à 50 %. A Wuhan le virus SARS-CoV-2 a été retrouvé dans des échantillons d'air à des distances inférieures à 4 m [17]. Devant ces données, l'hypothèse de propagation et de contamination du virus SARS-CoV-2 par aérosols est fortement probable.

L'OMS définit les gouttelettes d'aérosols, comme des particules qui restent en suspension dans l'air avec un diamètre inférieur à 5  $\mu\text{m}$  ; cette description est cependant incomplète. Des particules de 10  $\mu\text{m}$  peuvent rester dans l'air assez longtemps ; de plus, la taille d'une gouttelette est dynamique et change en quelques secondes pendant son transit des voies respiratoires à l'environnement suite à l'évaporation. Une grosse gouttelette expulsée pendant la toux ou l'éternuement peut devenir aéroportée en moins d'une seconde, et l'échelle de temps change en fonction de la dynamique des nuages d'expiration, sans oublier le rôle de l'humidité relative (HR) et la ventilation.

La distance horizontale du nuage expulsé augmente avec la baisse de l'humidité, de même que la demi-vie du virus, qui passe de 3 h à 80 % d'HR à 27 heures pour une HR de 30 % [18].

L'augmentation du taux de ventilation du milieu peut réduire le risque de transmission aérienne à longue distance. Mais la majorité des patients passe la plupart du temps dans la respiration normale et peuvent ainsi saturer l'air de la pièce avec des particules en suspension expulsées pendant la respiration [19].

#### V R0 et taille des gouttelettes

Biggerstaff et al (2014), évoquent un R0 moyen de 1,28 pour la grippe [20] ; Shaman considère que le R0 est un paramètre variable avec les saisons, qui peut être à peine supérieur à 1 au cours de l'été (climat humide) et à plus de 4 au cours de l'hiver (climat sec) [21]. Despres indique que les petites particules d'aérosols en

suspension dans l'air, d'origine biologique, sont partout et de toutes tailles, y compris celle d'un virion [22]. Hammond rejoint cette théorie en ajoutant la possibilité d'un transport physique sur des distances intercontinentales [23].

Yang et al. ont démontré que les virus dans un espace confiné (garderie, centre de santé, à bord des avions) existent principalement sous forme de particules d'aérosols de diamètre inférieur à 2,5  $\mu\text{m}$ . Selon les résultats publiés, 50 % des échantillons étaient positifs et leurs concentrations totales en virus variaient de 5 800 à 37 000 copies du génome / m<sup>3</sup> ; 64 % des copies du génome viral étaient associées à des particules fines inférieures à 2,5  $\mu\text{m}$ , qui peuvent rester en suspension pendant des heures. La modélisation des concentrations de virus dans un espace clos a suggéré une force de source de  $1,6 \pm 1,2 \times 10^5$  copies de génome/m<sup>3</sup> air/h et un flux de dépôt sur les surfaces de  $13 \pm 7$  copies du génome/m<sup>2</sup>/h par mouvement brownien. Les particules < 2.5  $\mu\text{m}$  font partie de la fluidité de l'air, ne sont pas soumises à la sédimentation gravitationnelle et ne seraient pas arrêtées par un impact inertiel à longue distance [24]. Cela signifie que le moindre défaut d'ajustement facial d'un masque ou d'un respirateur rend la capacité de filtration du masque ou du respirateur tout à fait insignifiant.

La contamination dans les milieux confinés dépend de deux paramètres essentiels : la dose infectieuse minimale (DIM) et l'efficacité du pouvoir d'arrêt des masques. Yezli et Otter (2011) déterminent la DIM à 50 % de probabilité entre 100 et 1 000 virions, sachant qu'une gouttelette de grippe aérosolisée de diamètre entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  peut contenir  $10^3$  à  $10^7$  virions. Donc, la DIM à 50 % de probabilité s'insère facilement dans une seule gouttelette aérosolisée [25]. Les masques ont un pouvoir d'arrêt partiel et peuvent capturer de nombreuses grosses gouttelettes produites par un porteur qui éternue ou tousse [26-29].

#### VI Aérosols générés par la parole

Il est important, de citer deux incidents de contaminations par des personnes infectées par le SARS-CoV 2 asymptomatiques dans un milieu confiné. Le premier dans la région de Guangzhou en Chine, dans un restaurant climatisé, où trois groupes de familles distants de plus de 02 mètres, ont été contaminés [30].

Le deuxième à Washington, où un chanteur de chorale a probablement infecté 45 personnes des 60 participants à une répétition de chorale, dont, trois hospitalisations et deux décès [31].

Pour une humidité de 27 % et une température de 23°C, une gouttelette de 12 à 21  $\mu\text{m}$  se déshydrate en quelques secondes donnant naissance à une particule de 4  $\mu\text{m}$  avec une charge virale moyenne de  $7 \times 10^6$  par millimètre [32]. Stadnytskyi et al. Estiment qu'une minute de parole forte génère au moins 1 000 noyaux de gouttelettes contenant des virions qui restent en suspension dans l'air pendant des dizaines de minutes ou plus, capables de transmettre la maladie dans les espaces confinés [33].

## VII Moyens physiques d'élimination des gouttelettes et aérosols chargés de SARS-CoV-2

Dans ce document seront exposés deux moyens physiques importants dans l'élimination des microgouttelettes ou aérosols :

### Les Rayons Ultra-Violet

Dans un article récent, Sagripanti et Lytle (2020) démontrent l'action des ultra-violet (UV) liée aux radiations solaires dans l'élimination du virus et l'évolution de l'épidémie entre les saisons. Le pouvoir virucide des UV solaires est plus important et plus efficace en été, avec réduction de 90 % du pouvoir infectieux dans un délai moyen de 22 mn, comparativement à un délai moyen de 180 mn durant la saison d'hiver en raison du faible ensoleillement [34].

Les coronavirus absorbent les UV à 254 nm, avec lésions et dommages directs du matériel génétique engendrant la fusion des bases d'uracile. Le phénomène de photo-inactivation des coronavirus par les radiations UV a été étudié par Heßling et al. (2020) dans une méta-analyse regroupant 34 publications récentes. Ils concluent que la limite supérieure calculée pour la dose médiane à réduction logarithmique (dans les milieux à faible absorption) est de 10.6 mJ/cm<sup>2</sup>, mais l'estimation probablement plus précise est de 3.7 mJ/cm<sup>2</sup>. Les mutations de l'ARN pourraient avoir une forte influence sur la pathogénicité d'un virus, sans modifier

profondément leurs propriétés physiques, notamment en ce qui concerne les propriétés d'absorption des UV de l'ARN, principal mécanisme de l'effet antiviral des rayons UV [35].

### Filtres HEPA (high-efficiency particulate air filters)

Les filtres HEPA sont capables d'éliminer 99.97 % des particules de 0,15 à 0,2  $\mu\text{m}$ , avec un rendement plus élevé pour les particules à la fois plus grandes et plus petites. Le pouvoir d'arrêt des filtres HEPA est basé sur trois mécanismes : impact direct, interception et diffusion [36]. Leur utilisation est pertinente dans l'épuration d'air des milieux clos.

## VIII Conclusion

Les recommandations de l'OMS (janvier 2020) dans la lutte contre la propagation de la pandémie SARS-CoV-2, qui consistent en i) l'isolement des cas suspects et confirmés, ii) le lavage des mains et nettoyage des surfaces par produits chimiques ou physiques UVC pour lutter contre la contamination par contact, iii) le port de masques pour lutter contre la contamination par gouttelettes, iiiii) et la distanciation physique de 1 à 2 mètres, semblent insuffisantes devant la forte probabilité de contamination par la voie des aérosols. Lutter contre cette transmission par aérosols nécessite le recours à l'utilisation d'autres moyens physiques de lutte, surtout dans les milieux confinés.

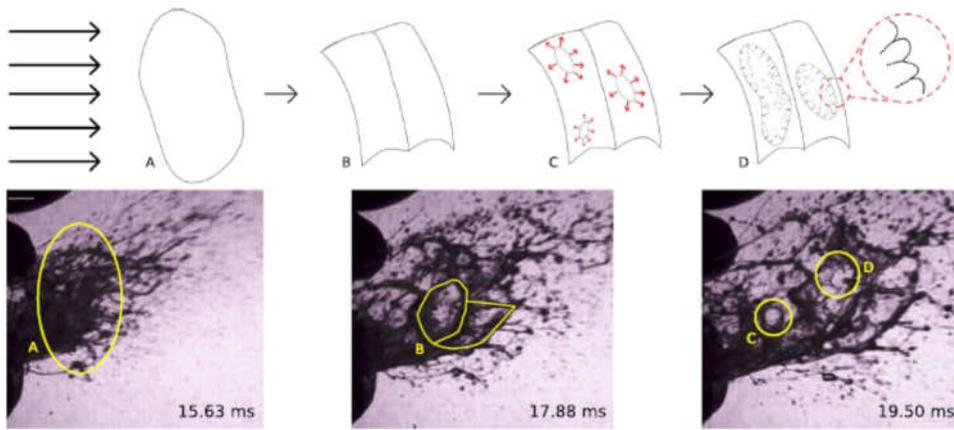


Figure 1 : Schéma du processus de fragmentation d'un volume de liquide en réponse aux forces aérodynamiques appliquées (le volume de liquide (A) est aplati en une feuille (B), suivie de la formation de trous (C) et la déstabilisation subséquente des ligaments, avec finalement, formation des gouttelettes (D). (Scharfman et al., 2016).

>

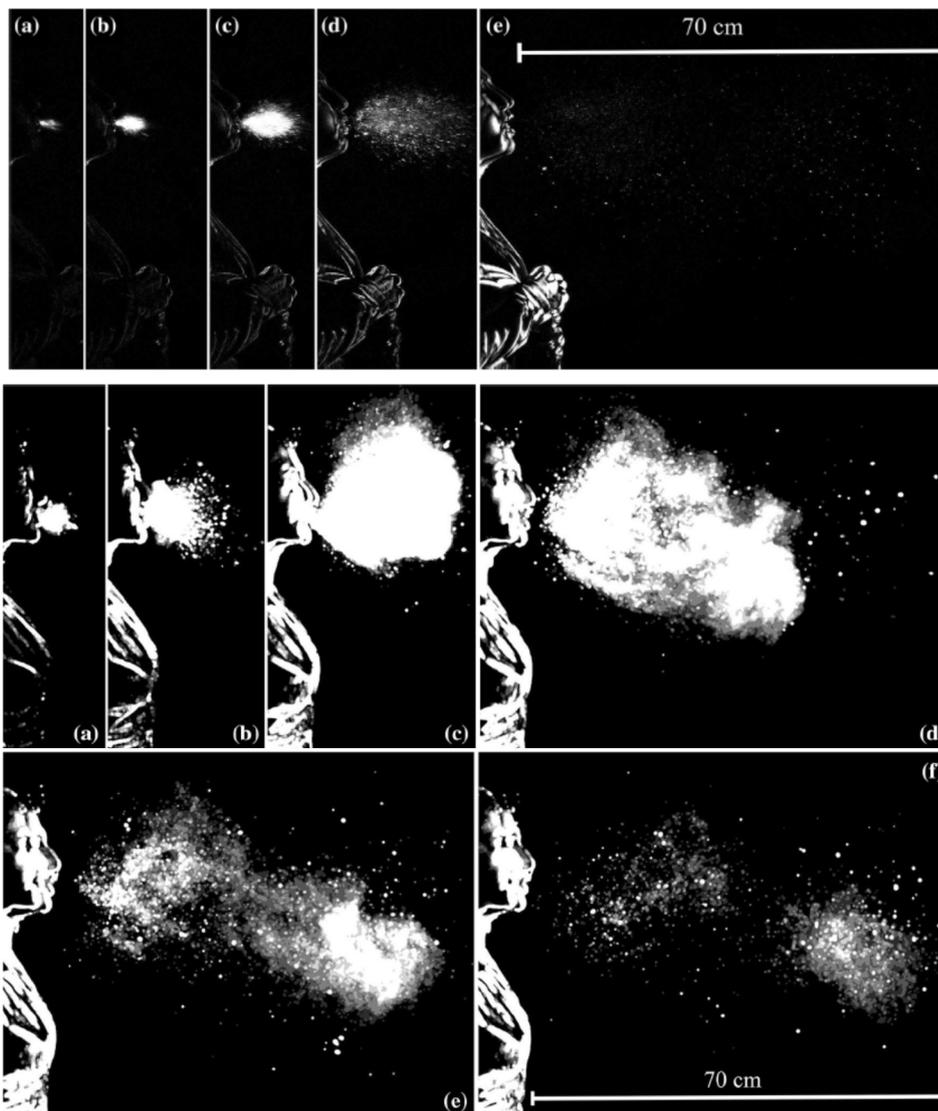


Figure 2 : Enregistrement des nuages de gouttelettes exhalées lors de la toux et éternuement avec caméra à grande vitesse (1 000 images/s). (Scharfman et al., 2016)

## IX Références

1. World Health Organization (WHO). (2020). Novel Coronavirus. *World Health Organization, February*, 2019. <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/qa-for-public>
2. Banner, A. S. (1986). *Lmr.* 79–92.
3. Scharfman, B. E., Techet, A. H., Bush, J. W. M., & Bourouiba, L. (2016). Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets. *Experiments in Fluids*, 57 (2), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00348-015-2078-4>
4. Schipper, R. G., Silletti, E., & Vingerhoeds, M. H. (2007). Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Archives of Oral Biology*, 52 [12], 1114–1135. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.06.009>
5. Dekker, J., Rossen, J. W. A., Büller, H. A., & Einerhand, A. W. C. (2002). The MUC family: An obituary. *Trends in Biochemical Sciences*, 27 (3), 126–131. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(01\)02052-7](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(01)02052-7)
6. Bhat, P. P., Pasquali, M., McKinley, G. H., & Basaran, O. A. (2008). Formation of beads-on-a-string during pinch-off of viscoelastic filaments. *AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings*, 1.
7. Taylor, G., & A, P. R. S. L. (1959). The dynamics of thin sheets of fluid. III. Disintegration of fluid sheets. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, 253 (1274), 313–321. <https://doi.org/10.1098/rspa.1959.0196>
8. Scharfman, B. E., Bush, J. W. M., & Techet, H., A. (2013). Hydrodynamic Instabilities in Round Liquid Jets in Gaseous Crossow. *ILASS Americas 25th Annual Conference on Liquid Atomization and Spray Systems, May*, 1–7.
9. Lhuissier, H., & Villermaux, E. (2012). Bursting bubble aerosols. *Journal of Fluid Mechanics*, 696 (November 2011), 5–44. <https://doi.org/10.1017/jfm.2011.418>
10. Bourouiba, L., Dehandschoewerker, E., & Bush, J. W. M. (2014). Violent expiratory events: On coughing and sneezing. *Journal of Fluid Mechanics*, 745, 537–563. <https://doi.org/10.1017/jfm.2014.88>
11. Zhu, S. W., Kato, S., & Yang, J. H. (2006). Study on transport characteristics of saliva droplets produced by coughing in a calm indoor environment. *Building and Environment*, 41 [12], 1691–1702. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2005.06.024>
12. Xie, X., Li, Y., Chwang, A. T. Y., Ho, P. L., & Seto, W. H. (2007). How far droplets can move in indoor environments. *Indoor Air*, 17, 211–2256. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2006.00469.x>
13. Wei, J., & Li, Y. (2015). Enhanced spread of expiratory droplets by turbulence in a cough jet. *Building and Environment*, 93 (P2), 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2015.06.018>
14. Liu, L., Wei, J., Li, Y., & Ooi, A. (2017). Evaporation and dispersion of respiratory droplets from coughing. *Indoor Air*, 27 (1), 179–190. <https://doi.org/10.1111/ina.12297>
15. Bourouiba, L. (2016). A sneeze. *New England Journal of Medicine*, 375 (8), e15. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1501197>
16. Lee, J., Yoo, D., Ryu, S., Ham, S., Lee, K., Yeo, M., Min, K., & Yoon, C. (2019). Quantity, size distribution, and characteristics of cough-generated aerosol produced by patients with an upper respiratory tract infection. *Aerosol and Air Quality Research*, 19 (4), 840–853. <https://doi.org/10.4209/aaqr.2018.01.0031>
17. Guo, Z. D., Wang, Z. Y., Zhang, S. F., Li, X., Li, L., Li, C., Cui, Y., Fu, R. Bin, Dong, Y. Z., Chi, X. Y., Zhang, M. Y., Liu, K., Cao, C., Liu, B., Zhang, K., Gao, Y. W., Lu, B., & Chen, W. (2020). Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26 (7), 1583–1591. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
18. Tang, J. W., Li, Y., Eames, I., Chan, P. K. S., & Ridgway, G. L. (2006). Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *Journal of Hospital Infection*, 64 (2), 100–114. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.05.022>
19. Qian, H., & Zheng, X. (2018). Ventilation control for airborne transmission of human exhaled bio-aerosols in buildings. *Journal of Thoracic Disease*, 10 (Suppl 19), S2295–S2304. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.24>
20. Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C., Gambhir, M., & Finelli, L. (2014). Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: A systematic review of the literature. *BMC Infectious Diseases*, 14 (1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>
21. Shaman, J., Pitzer, V. E., Viboud, C., Grenfell, B. T., & Lipsitch, M. (2010). Absolute humidity and the seasonal onset of influenza in the continental United States. *PLoS Biology*, 8 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000316>
22. Després, V. R., Alex Huffman, J., Burrows, S. M., Hoose, C., Safatov, A. S., Buryak, G., Fröhlich-Nowoisky, J., Elbert, W., Andreae, M. O., Pöschl, U., & Jaenicke, R. (2012). Primary biological aerosol particles in the atmosphere: A review. *Tellus, Series B: Chemical and Physical Meteorology*, 64 (1). <https://doi.org/10.3402/tellusb.v64i0.15598>
23. Reviews, S., Jun, N. M., Hammond, G. W., Raddatz, R. L., From, D. E. G., & Laborator, P. (2016). *Impact of Atmospheric Dispersion and Transport of Viral Aerosols on the Epidemiology of Influenza Author (s) : G. W. Hammond, R. L. Raddatz and D. E. Gelskey Published by : Oxford University Press Stable URL : http://www.jstor.org/stable/4454905 A. 11 (3), 494–497.*
24. Yang, W., Elankumaran, S., & Marr, L. C. (2011). Concentrations and size distributions of airborne influenza A viruses measured indoors at a health centre, a day-care centre and on aeroplanes. *Journal of the Royal Society Interface*, 8 [61], 1176–1184. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0686>
25. Yezli, S., & Otter, J. A. (2011). Minimum Infective Dose of the Major Human Respiratory and Enteric Viruses Transmitted Through Food and the Environment. *Food and Environmental Virology*, 3 (1), 1–30. <https://doi.org/10.1007/s12560-011-9056-7>
26. Leung, N. H. L., Chu, D. K. W., Shiu, E. Y. C., Chan, K. H., McDevitt, J. J., Hau, B. J. P., Yen, H. L., Li, Y., Ip, D. K. M., Peiris, J. S. M., Seto, W. H., Leung, G. M., Milton, D. K., & Cowling, B. J. (2020). Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine*, 26 (5), 676–680. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>
27. Davies, A., Thompson, K. A., Giri, K., Kafatos, G., Walker, J., & Bennett, A. (2013). Testing the efficacy of homemade masks: would they protect in an influenza pandemic? *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 7 (4), 413–418. <https://doi.org/10.1017/dmp.2013.43>
28. Lai, A. C. K., Poon, C. K. M., & Cheung, A. C. T. (2012). Effectiveness of facemasks to reduce exposure hazards for airborne infections among

- general populations. *Journal of the Royal Society Interface*, 9 [70], 938–948. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0537>
29. van der Sande, M., Teunis, P., & Sabel, R. (2008). Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS ONE*, 3 (7), 3–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002618>
  30. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice - Skagit County, Washington, march 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69 [19] :606–10
  31. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26:7.
  32. R. Wölfel et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 10. 1038/s41586-020-2196-x (2020).
  33. Valentyn Stadnytskyi et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *PNAS*, 10. 1073/pnas.2006874117 (2020).
  34. Sagripanti, J., & Lytle, C. D. (2020). Estimated Inactivation of Coronaviruses by Solar Radiation With Special Reference to COVID-19. *Photochemistry and Photobiology*, 0–2. <https://doi.org/10.1111/php.13293>
  35. Heßling, M., Hönes, K., Vatter, P., & Lingenfelder, C. (2020). Ultraviolet irradiation doses for coronavirus inactivation - review and analysis of coronavirus photoinactivation studies. *GMS Hygiene and Infection Control*, 15, Doc08. <https://doi.org/10.3205/dgkh000343>
  36. Christopherson, D. A., Yao, W. C., Lu, M., Vijayakumar, R., & Sedaghat, A. R. (2020). High-Efficiency Particulate Air Filters in the Era of COVID-19: Function and Efficacy. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, 1–3. <https://doi.org/10.1177/0194599820941838>.

## Aspects anatomo-pathologiques des lésions liées au SARS-CoV-2

Z.C. Amir; F. Terkmani  
 Université Alger 1, Faculté de Médecine  
 zc.amir@univ-alger.dz  
 z\_c\_amir@yahoo.fr

### Résumé

La maladie du coronavirus-19 (appelée COVID-19 soit **CO** corona **VI** virus **D** disease - 2019), est également connue sous le nom de nouvelle pneumonie coronavirus (NCP). L'agent pathogène qui est le SRAS-CoV-2 (SRAS = syndrome respiratoire aigu sévère, dû au COV-2 coronavirus 2) est un virus qui partage des similitudes avec le SRAS-CoV dans sa séquence génomique, son comportement biologique et ses manifestations cliniques et anatomo-pathologiques. Il ne fait aucun doute que l'examen pathologique est très important pour élucider les changements pathologiques, la pathogénie et la cause de la mort de COVID-19.

Les descriptions des lésions du COVID-19 sont peu nombreuses et ont porté le plus souvent sur des spécimens post-mortem avec histologie, immunohistochimie et parfois Diagnostic Microbiologique De La COVID-19 les tissus. Des recommandations pour la prise en charge Anatomopathologique des prélèvements de COVID-19 ont été élaborées par le Collège Américain de Pathologie (CAP).

### Summary

Coronavirus-19 disease (called COVID-19 or CO corona VI virus D disease - 2019), is also known as new coronavirus pneumonia (NCP). The pathogen that is SARS-COV-2 (SARS - Severe Acute Respiratory Syndrome, CoV-2 coronavirus 2) shares similarities with SARS-CoV in its genomic sequence, biological behaviour and clinical and anatomopathological manifestations. There is no doubt that pathological examination is very important to elucidate the pathological changes, pathogenesis and the cause of death of COVID-19.

Descriptions of COVID-19 lesions are few and have mostly focused on post-mortem specimens with histology, immunohistochemistry and sometimes PCR in search of coronavirus in tissues. Guidelines for pathological management of COVID-19 samples have been developed by the American College of Pathology (ACP).

**Mots clé :** COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, pneumonie, histopathologie

**Keywords :** COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, histopathology, pneumonia

## I Introduction

La maladie du coronavirus-19 (COVID-19), également connue sous le nom de nouvelle pneumonie coronavirus (NCP), s'est produite pour la première fois à Wuhan, en Chine, début décembre 2019. En l'espace de 02 mois, le virus s'est propagé dans le monde entier.

L'agent pathogène du SRAS-CoV-2 partage des similitudes avec le SRAS-CoV dans sa séquence génomique, son comportement biologique et ses manifestations cliniques et anatomo-pathologiques.

Le Coronavirus a 04 protéines structurales majeures : la glycoprotéine de surface, la protéine de la petite enveloppe, la protéine de matrice, et la protéine de la nucléocapside. La glycoprotéine

de surface se lie aux récepteurs de l'hôte via les domaines de liaison des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). La protéine ACE2 a été identifiée dans divers organes humains, y compris le système respiratoire, le **tractus gastro-intestinal**, les **ganglions lymphatiques**, le **thymus**, la **moelle osseuse**, la **rate**, le **foie**, les **reins**, la **peau** et le **cerveau**.

Il y a actuellement un manque de données anatomo-pathologiques sur les lésions dues au nouveau coronavirus (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère), aussi bien à partir de prélèvements biopsiques que nécropsiques.

Le syndrome de détresse respiratoire aigu se présente à l'histologie par une congestion, un œdème interstitiel et alvéolaire, et des dépôts fibrineux (membranes hyalines) ; e qui du point de vue pathogénique va se traduire par une atteinte de l'endothélium et/ou du pneumocyte et il s'en suit une exsudation et une destruction tissulaire.

## II Lésions Liées Au SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est considéré comme plus transmissible que le SARS-CoV. De nombreuses études sur l'épidémiologie COVID-19 et les caractéristiques cliniques ont été publiées, mais les données pathologiques de cette maladie sont encore peu nombreuses.

Parmi les raisons de la rareté d'autopsies et de biopsies, sont incriminé la soudaineté de l'épidémie, le volume considérable des patients dans les hôpitaux, la pénurie de personnel de santé et le taux élevé de transmission ; ce qui aurait rendu les procédures diagnostiques invasives moins prioritaires.

Une des 1ères études sur la phase précoce COVID-19 a concernée 02 patients ayant subi des lobectomies pulmonaires pour cancer ; d'autres études ont été réalisées sur des biopsies post-mortem. Jusqu'à présent, les données histopathologiques basées sur des autopsies de routine font encore défaut, seuls quelques rares cas ont été rapportés.

**Première étude ayant décrit des lésions précoces :** Cette étude a été réalisée chez 02 patients ayant subi auparavant des lobectomies

pulmonaires pour cancer bronchique et qui ont été par la suite diagnostiqué COVID-19.

Ces deux cas offrent ainsi d'importantes premières occasions d'étudier la pathologie du COVID-19. Les examens pathologiques ont permis de retrouver des lésions représentant probablement une phase précoce de la pneumonie COVID-19 qui se manifeste par un œdème, un exsudat protéiné, une hyperplasie réactive focale des pneumocytes avec infiltration cellulaire inflammatoire inégale, et des cellules géantes multi-nucléées. Les membranes hyalines n'étaient pas prédominantes (les patients ne présentaient pas de signes de pneumonie cliniquement). [1] Fig. 1, 2, 3, 4.

À ce stade précoce de la pneumonie aiguë, Le scanner thoracique a révélé des images « en verre dépoli », le plus souvent multicentriques, périphériques, distales, avec ou sans images de consolidation qui font suspecter la COVID-19. [1]

**Deuxième étude réalisée en post mortem :** Des pièces nécropsiques pulmonaires ont été étudiées.

L'étude macroscopique de la pièce de nécropsie pulmonaire droite retrouve un foyer de nécrose hémorragique et à la coupe de la pièce pulmonaire, les alvéoles apparaissent comblées de sérosité et de fibrine, hautement contagieuses. [2]

D'autres caractéristiques macroscopiques de COVID-19 ont été décrites incluant pleurésie, péricardite, consolidation pulmonaire et œdème pulmonaire. Le poids pulmonaire peut être augmenté au-dessus de la normale. Il convient de noter qu'une infection secondaire peut être superposée à l'infection virale qui peut conduire à l'inflammation purulente plus typique de l'infection bactérienne. [3]

Des biopsies post-mortem de 04 patients ont été réalisées sur les poumons, le foie et le cœur dans l'heure qui avait suivi le décès. [4]

1. **Dans les poumons** les lésions varient entre les 04 cas, mais elles étaient toutes compatibles avec des dommages alvéolaires diffus (DAD).

- La formation de membrane hyaline et la congestion vasculaire, suggérant un aspect de phase aigüe, on y observe également des dommages des pneumocytes et la formation de cellules géantes syncytiales
  - Le cas 3 a montré de plus l'épaississement interstitiel focal
  - Le cas 4 a montré des changements plus avancés. En plus des restes de membranes hyalines dans certains espaces aériens, de vastes zones d'hémorragies intra-alvéolaires et de formation intra-alvéolaire de grappes de fibrine ont été observées à proximité.
  - L'immunohistochimie des sections pulmonaires avec un anticorps à la protéine Rp3 NP du SRAS-CoV-2 a révélé une expression prédominante sur les cellules épithéliales alvéolaires y compris les cellules endommagées et desquamées dans l'espace alvéolaire. [4]
2. **Changements histologiques dans le Foie** : ces changements ne sont pas **spécifiques tels que la** dilatation sinusoïdale douce, l'accumulation de glycogène nucléaire dans les hépatocytes, la stéatose macro vacuolaire focale, une nécrose hépatique focale centro-lobulaire ou péri-portale et un infiltrat lymphocytaire sinusoïdal. [4]
3. Les manifestations pathologiques **du tissu cardiaque** ont montré divers degrés d'œdème focal, un infiltrat lymphocytaire minime, de la fibrose interstitielle, et une hypertrophie du myocarde. Ces résultats non spécifiques représentent probablement des changements préexistants liés aux maladies sous-jacentes des patients, comme l'hypertrophie myocardique associée à l'hypertension et les lésions ischémiques préexistantes.[4]

**Troisième étude réalisée chez un patient de 50 ans décédé d'une forme sévère d'infection COVID-19** : Des résultats histopathologiques plus marqués ont été notés. Les échantillons ont été prélevés par biopsie post-mortem. Mais une description macroscopique post-mortem n'a pu

être réalisée, bien que de multiples opacités en verre dépoli aient été notées sur la radiographie thoracique.

L'imagerie (scanner thoracique ou tomomodensitométrie) a révélé que les aspects observés au stade précoce culminent vers le 10<sup>ème</sup> jour après le début des symptômes et montrent un aspect de pavage anarchique « crazy pavage », une augmentation de la vascularisation, et un épaississement bronchique. [5]

L'étude histologique a rapporté des dommages alvéolaires diffus avec des exsudats. L'inflammation était principalement lymphocytaire, et les cellules géantes multinucléées ont été vues au contact de grands pneumocytes atypiques, bien qu'aucune inclusion virale évidente n'ait été notée. Les caractéristiques sont très semblables à celles observées dans les infections à SARS et au CORONA virus MERS. [6] [7] [8]

D'autres auteurs ont rapporté une **atteinte des cellules endothéliales** de volume augmenté, elles avaient perdu le contact avec la membrane basale sur laquelle elles reposent habituellement. Ceci en examinant l'architecture des microvaisseaux pulmonaires au microscope électronique à balayage couplée à la technique du corrosion casting, les chercheurs ont observé un réseau vasculaire distordu avec des capillaires déformés, allongés et qui présentaient de brusques changements de calibre. Ils ont également rapporté la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou angiogenèse à partir de vaisseaux préexistants. [9]

### III Les manifestations cutanées du COVID-19

Les manifestations cutanées sont considérées comme des présentations peu fréquentes du COVID-19. Malgré les cas émergents dans la littérature, aucun lien de causalité n'a, à ce jour, pu être formellement démontré. Les lésions cutanées rapportées sont un exanthème, une urticaire, un érythème polymorphe, une éruption purpurique et la **maladie de Kawasaki**. D'autres manifestations cutanées, classiquement non considérées comme para-virales, telles que des lésions acrales ischémiques, ont été observées. Ces éruptions sont en effet connues pour être

associées à des infections virales et sont communément appelées éruptions virales ou para-virales. Elles ne sont cependant pas spécifiques du SARS-CoV-2. [10,] [11,] [12,] [13,] [14]

#### IV Diagnostic différentiel : autres pneumopathies virales [15]

En dehors de la grippe et de la pneumonie à SRAS-coronavirus, une infection par un herpès virus, un rhinovirus ou autre est relativement exceptionnelle chez l'immunocompétent. Les virus plus fréquents en cause sont le virus syncytial (VRS), l'adénovirus, le myxovirus et paramyxovirus (Grippe : myxovirus influenza et para influenza, Rougeole/oreillons), ...

La Grippe maligne est causée par le virus influenza qui a 2 types de glycoprotéines virales de surface, l'hémagglutinine (H) et le neuraminidase (N), insérées sur l'enveloppe (H1N1, H2N2, H3N2, H5N1...).

A l'histopathologie, la grippe se traduit par un œdème pulmonaire à la fois interstitiel et alvéolaire riche en protéines et en fibrine associé à d'importantes lésions des cellules ciliées et alvéolaires qui sont vacuolisées avant de se nécroser. Au cours de la pneumonie à H1N1/SARS... les mêmes aspects histologiques sont observés tels que les dommages alvéolaires diffus avec membranes hyalines.

Autres pneumopathies virales d'aspect histologique assez caractéristiques [15]

- La rougeole : infiltration lymphocytaire interstitielle, hémorragie et œdème alvéolaire, dommages alvéolaires diffus, formation de membranes hyalines. Parfois lésions spécifiques de pneumopathie à cellules géantes avec inclusions intra cytoplasmiques et intra nucléaires (amas éosinophiles entourés d'un halo clair ou cellules plurinucléées de Warthin-Finkeldey)
- Pneumonie à CMV : foyers d'hémorragie alvéolaire, nécrose et inflammation, DAD, pneumonie interstitielle et surtout inclusions virales intranucléaires.

#### V Recommandations pour la prise en charge anatomo-pathologique des prélèvements de COVID-19 selon le collège américain de pathologie. [16,] [17]

Transfert du spécimen de pathologie du COVID-19 (suspect/confirmé) aux Services de Pathologie :

- Tous les échantillons recueillis pour des investigations doivent être considérés comme potentiellement infectieux
- Doivent être transférés dans des contenants de pathologie désignés remplis de formol à 10 % et correctement scellés avec une quantité suffisante de formol à ajouter pour couvrir la totalité du tissu dans le récipient.

##### 1. Prise en charge du specimen au niveau du Service de Pathologie

- Laissez-le fixer pendant 24 heures (Le virus Corona est fixé en 24 heures avec du formaldéhyde et 48 heures dans le glutaraldehyde)
- Puis procéder à l'étude macroscopique et au traitement du tissu (post fixation, déshydratation, inclusion en paraffine, coupe et coloration)
- Conservation et étiquetage : Tous les échantillons de pathologie doivent être placés dans un récipient secondaire afin de minimiser les risques de bris ou de déversement. Les petits contenants sont placés dans de plus grands conteneurs secondaires pour être mis dans une grande boîte en plastique avec étiquette de risque biologique (COVID-19).
- Les procédures de section congelées ne doivent pas être effectuées sur un échantillon provenant d'un patient atteint d'une infection COVID-19 présumée ou confirmée
- Tous les échantillons frais ou partiellement fixes doivent être

manipulés au niveau de l'armoire de biosécurité

- Les surfaces externes des contenants de spécimens doivent être décontaminées à l'aide d'un désinfectant (70 % d'alcool, 0, 1 % d'hypochlorite)
- Les spécimens frais ou partiellement fixes doivent être manipulés, ouverts si nécessaire et transférés dans un autre récipient rempli de formol pour une fixation ultérieure

## 2. Les précautions standard lors de la manipulation des échantillons comprennent :

- L'hygiène des mains
- L'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI), tels que des robes jetables, des gants et une protection oculaire.
- Les précautions et la désinfection de la surface externe des contenants des spécimens avant de les toucher et les ouvrir à l'aide des réactifs désinfectants appropriés.
- Les pathologistes/techniciens doivent s'assurer d'une fixation adéquate des spécimens avant de les manipuler.
- Les techniciens en cytologie traitant par conséquent des échantillons frais de cytologie (frottis, apposition... ne nécessitant pas de centrifugation) doivent porter un équipement de protection individuelle (EPI) approprié (c.-à-d. protection oculaire, masque N95, robe à manches longues, gants)
- Toutes les manipulations de matériaux potentiellement infectieux, y compris celles qui peuvent causer des éclaboussures, des gouttelettes ou des aérosols de matières infectieuses doivent toutefois être effectuées par un personnel formé ayant une capacité démontrée.
- LA CENTRIFUGATION DU SPÉCIMEN CYTOLOGIQUE NE DOIT PAS ÊTRE EFFECTUÉE du fait du risque de projection de gouttelettes qui pourraient véhiculer le virus.

## 3. Instruction pour le personnel d'Anatomie Pathologique

- Le personnel de laboratoire doit porter de l'équipement de protection individuelle (EPI) lorsqu'il effectue des travaux en laboratoire.
- L'EPI doit être retiré à la sortie du laboratoire et les pratiques d'hygiène, y compris le lavage des mains, doivent être rigoureusement maintenues.
- L'EPI doit inclure des gants jetables et un manteau ou une robe de laboratoire au minimum, et peut également inclure une protection oculaire et d'autres équipements, comme l'indique l'évaluation des risques.
- Désinfection Zone de travail et de l'équipement :
  - Quel que soit le niveau de confinement, les surfaces de travail et l'équipement doivent être décontaminés après le traitement des spécimens.
  - Faites attention à toutes les surfaces qui ont pu entrer en contact avec des spécimens ou des spécimens.
  - Utiliser une solution désinfectante avec une activité éprouvée contre les virus de l'ARN enveloppés, y compris l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) (p. ex. 1 000 ppm (0, 1 %) pour la désinfection générale de surface et 10 000 ppm (1 %) pour la désinfection des déversements de sang)
  - Temps de contact : 30 minutes

## 4. Gestion des déchets

- Matériel infectieux à éliminer dans un sac jaune séparé et étiqueté COVID

## VI Conclusion :

Les données sur les changements pathologiques de la nouvelle maladie du coronavirus (COVID-19) sont rares. Histologiquement, les principales découvertes sont dans les poumons, y compris une altération des cellules épithéliales alvéolaires, la formation de membrane hyaline, et l'hyperplasie des pneumocytes de type II, tous les aspects des dommages alvéolaires diffus.

Les examens post-mortem montrent des dommages alvéolaires diffus avancés.

Les changements dans le foie et le cœur sont peu spécifiques et probablement secondaires ou liés à la maladie sous-jacente

Il serait bénéfique si la RT-PCR ou l'IHC, ou les deux pouvaient être exécutés sur ces cas pour confirmer d'avantage la présence des virus qui peuvent être associés à la pneumonie.

Néanmoins, il est impératif de rapporter les résultats de l'histopathologie de routine pour une meilleure compréhension du mécanisme par lequel le SARS-CoV-2 provoque des lésions pulmonaires chez les dizaines de milliers de patients dans le monde

## VII Points à retenir :

- Pathologiquement, la pneumonie COVID-19 montre des caractéristiques qui se chevauchent avec le SARS et le MERS-coronavirus. Elles présentent :
  - L'exsudation fluide,
  - La congestion vasculaire,
  - L'infiltration cellulaire inflammatoire,
  - Et la formation de membrane hyaline.
  - La métaplasie squameuse, les cellules géantes multi-nucléées, les bouchons de fibrine et l'infarctus pulmonaire peuvent être vus dans certains cas au-delà de 14 jours
  - Dans les cas de SARS d'une durée de plus de 20 jours, la prolifération interstitielle et alvéolaire de fibroblaste,

l'épaississement septal, et l'organisation de la pneumonie sont notés

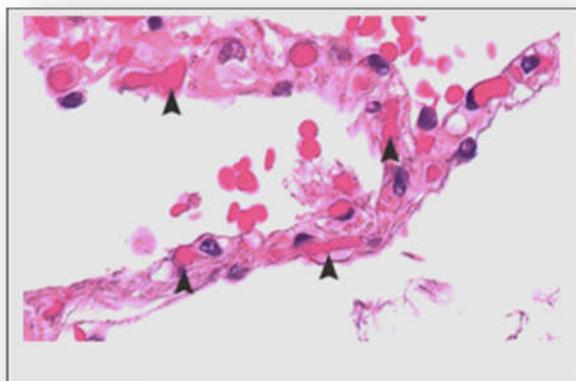
- Sur les premières séries de biopsies post-mortem, le foie et le myocarde montraient des lésions minimales et non spécifiques
- Les aspects morphologiques ne sont donc pas spécifiques peut être du fait qu'actuellement il y a un manque de données anatomo-pathologiques sur COVID-19

## VIII Références

1. Sufang Tian, Weidong Hu, Li Niu, Huan Liu, MS, Haibo Xu. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. 2020 International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2020;S1556-0864 [20] 30132-5. 12. ISSN: 1556-0864
2. Weiren Luo, Hong Yu, Jizhou Gou, Xiaoxing Li, Yan Sun, Jinxiu Li, Lei Liu. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Preprint · February 2020 DOI: 10. 13140/RG. 2. 2. 22934. 29762
3. Osborn M, Lucas S, Stewart R, et al. Autopsy practice relating to possible cases of COVID-19 (2019-nCov, novel coronavirus from China 2019/2020) available: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/d5e28baf-5789-4b0f-acecfe370eee6223/fe8fa85a-f004-4a0c-81ee4b2b9cd12cbf/COVID-19-autopsy-Feb-2020>.
4. Zhe Xu, MD, Lei Shi, MD, Yijin Wang, PhD, Jiyuan Zhang, PhD, Lei Huang, MD, Chao Zhang, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 DOI: 10. 1016/S2213-2600 [20] 30076-X
5. Chung; Kong ; Zhao Bernheim A, Bay et al. Radiology in COVID-19. *Am J Roentgenol*. 2020.
6. Sufang Tian, Weidong Hu, Li Niu, Huan Liu, MS, Haibo Xu et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies. [www.preprints.org](http://www.preprints.org) 20 March 2020 doi:10. 20944/preprints202003. 0311. v1
7. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory
8. syndrome (SARS) : a report from China. *J Pathol* 2003;200:282–9.
9. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle East respiratory syndrome corona
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. [published online ahead of print, 2020 May 21];10. 1056/NEJMoa2015432. doi:10. 1056/NEJMoa2015432
11. Huang G, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395 (10223) :496. doi: 10. 1016/S0140-6736 [20] 30252-X. μ
12. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous Manifestations in COVID-19: Lessons Learned From Current Evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr

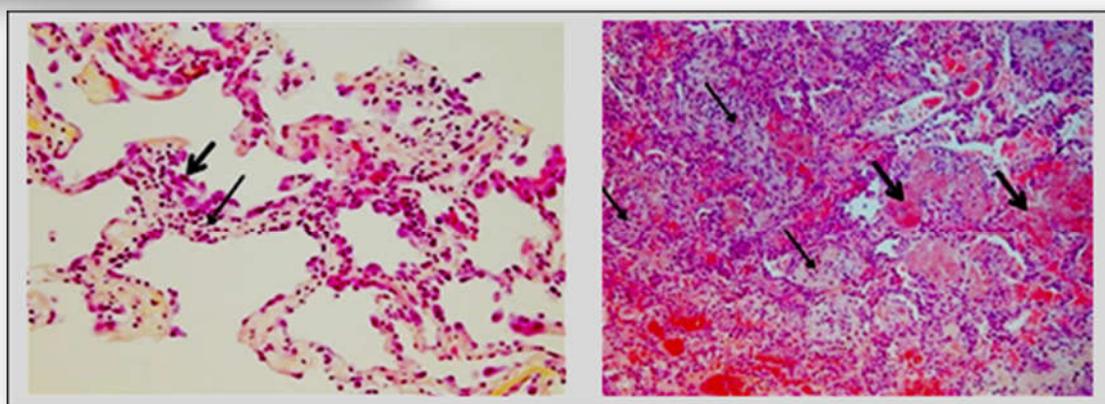
- 24;S0190-9622 [20] 30710-6. doi: 10. 1016/j. jaad. 2020. 04. 094.
13. Jones VG, Mills M, Suarez D, *et al.* COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020 Apr 7;hpeds. 2020-0123. doi: 10. 1542/hpeds. 2020-0123.
  14. Zhang Y, Cao W, Xiao M, *et al.* Clinical and Coagulation Characteristics of 7 Patients With Critical COVID-2019 Pneumonia and Acro-Ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Mar 28 DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2020. 0006.
  15. Mazzotta F, Troccoli T, Bonifazi E. A new vasculitis at the time of COVID-19. *Eur J Pediat Dermatol.* 2020, Apr 13 [https://www. ejpd. com/images/nuova-vasculite-COVID-ENG. pdf](https://www.ejpd.com/images/nuova-vasculite-COVID-ENG.pdf)
  16. Gérard ABADJIAN, Pathologie du poumon. Robbins Anatomie Pathologique. 3èmeEd. Française (6th Ed. )
  17. *Guidance COVID-19: safe handling and processing for samples in laboratories. Public health England COVID-19 : guidance for sampling and for diagnostic laboratories,* 2020. Available: [https://www. gov. uk/ government/ publications/ wuhannovel-coronavirus-guidance- for- clinical- diagnostic- laboratories](https://www.gov.uk/government/publications/wuhannovel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories)
  18. *WHO- Laboratory biosafety guidance related to the novel coronavirus (2019-nCoV)*

## IX Iconographie :



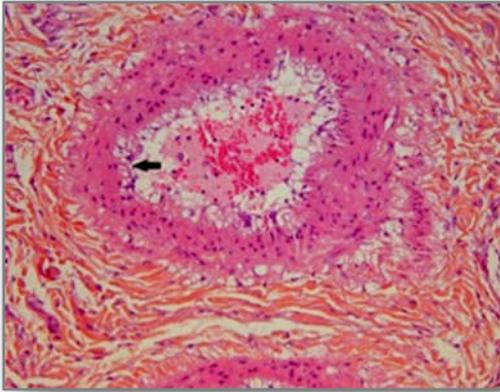
**Fig 1 :** Multiples microthrombus fibrineux (flèches noires) dans les capillaires alvéolaires.

<https://asset.limde.fr/prd-blogs/2020/05/480dfd5f-covid-19-poumon-caillots-thrombi-capillaires-alveolaires-alveoles-coronavirus.jpg>



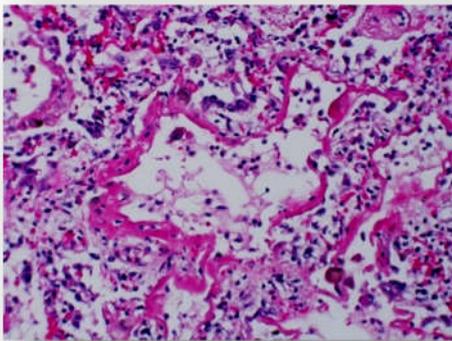
**Fig 2 :**

- a) *Infiltration de la paroi alvéolaire par de nombreux lymphocytes et de l'œdème (flèche fine). Hyperplasie des pneumocytes avec atypies cytologiques (flèche épaisse) HES x200*
- b) *Tissu conjonctif lâche à l'intérieur de la lumière des bronchioles avec altération de l'épithélium de surface HES x200. [MattiaBusana \(@BusanaMattia\) | Twitter](#)*
- c) *Infiltration de la paroi alvéolaire par de nombreux lymphocytes et de l'œdème (flèche fine). Hyperplasie des pneumocytes avec atypies cytologiques (flèche épaisse) HES x200*
- d) *Tissu conjonctif lâche à l'intérieur de la lumière des bronchioles avec altération de l'épithélium de surface HES x200. [MattiaBusana \(@BusanaMattia\) | Twitter](#)*



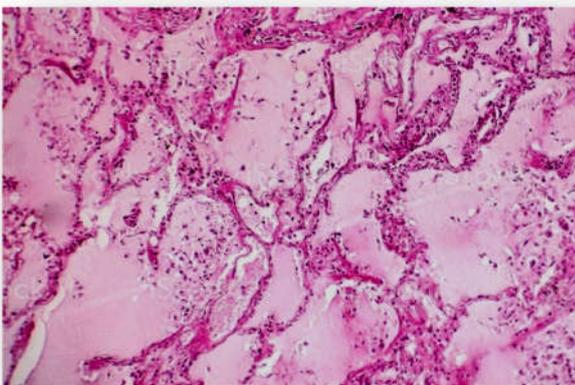
**Fig 3 :** altération des cellules endothéliales représentée par une vacuolisation cytoplasmique (flèche). HES X200

[https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcR9ZjcD5uwCta5U\\_pOB-uKcIKJNmDMkh9tCeEcDviMMgg&usqp=CAU&ec=45687376](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcR9ZjcD5uwCta5U_pOB-uKcIKJNmDMkh9tCeEcDviMMgg&usqp=CAU&ec=45687376)



**Fig. 4:** dépôts de substance fibrinoïde le long de la paroi alvéolaire associée à un infiltrat inflammatoire HE x400.

[https://encryptedbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcR9ZjcD5uwCta5U\\_pOB-uKcIKJNmDMkh9tCeEcDviMMgg&usqp=CAU&ec=4568737](https://encryptedbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcR9ZjcD5uwCta5U_pOB-uKcIKJNmDMkh9tCeEcDviMMgg&usqp=CAU&ec=4568737)



**Fig. 5 :** Alvéoles comblées d'un exsudat fibrineux HEX100.

[istockphoto-996408884-1024x1024](https://www.istockphoto.com/996408884-1024x1024)

## Covid-19 : De l'infection à la vascularite

M. Brouri, M. Guermaz  
Université Alger 1, Faculte de Médecine  
m.brouri@univ-alger.dz  
mansbrouri@yahoo.fr

### Résumé

Initialement a point de départ infectieux, le SARS Cov-2, localisé aux voies respiratoires hautes, peut envahir tous les organes sans exception via les vaisseaux.

Les différentes localisations qui en découlent, plus liées aux conséquences inflammatoires agressives du SARS Cov-2 qu'à son action directe, réalisent une véritable endothélite systémique couplée à une coagulopathie acquise caractérisée par des thromboses micro-vasculaires pouvant aboutir à une véritable coagulopathie intra-vasculaire disséminée.

L'explication serait dans la réponse immunitaire de l'hôte non adaptée et exagérée à la deuxième phase de l'infection, dans l'hypoxémie mais également dans la place qu'occupe l'angiotensine II dont l'augmentation n'est pas sans conséquence en raison de ses effets pro-inflammatoires, et de ses propriétés pro-coagulantes, fortement vasoconstrictrices, apoptotiques et fibrosantes.

L'autre face cachée de cette affection est sa tendance à laisser des séquelles multiples à moyen et long terme, réalisant un « syndrome post covid » qui nous préoccupera probablement pendant longtemps.

### Summary

Beginning as an infectious disease located in the upper respiratory tract, SARS Cov-2 can invade all organs without exception through the vessels.

The various resulting lesions, more linked to the aggressive inflammatory consequences of SARS Cov-2 than to its direct action, achieve a real systemic endothelitis coupled with an acquired coagulopathy characterized by microvascular thrombosis which can lead to a true disseminated intravascular coagulopathy.

The explanation would be in the host's immune response not adapted and exaggerated in the second phase of the infection, in hypoxemia but also in the place taken by angiotensin II whose increase has repercussions due to its pro-inflammatory effects, and its pro-coagulant, strongly vasoconstrictive, apoptotic and fibrosing properties.

The other hidden side of this affection is its tendency to give to medium- and long-term multiple sequelae, called « post covid syndrom » which will be a concern for us in the future.

**Mots clés :** COVID-19, vascularite, orage cytokinique, dysfonction endothéliale, coagulopathie acquise, hypoxie

**Keywords :** COVID-19, vasculitis, cytokine storm, endothelial dysfunction, acquired coagulopathy, hypoxia

## I Introduction

Totalement méconnue jusqu'à la fin décembre 2019, l'infection à Coronavirus (SARS Cov-2), appelée COVID-19, a brûlé toutes les étapes en très peu de temps, passant de la phase d'épidémie dans une province de Chine (Hubei) à celle de pandémie en mars 2020, touchant quasiment tous les pays.

Depuis, cette maladie n'a pas cessé de nous surprendre par son profil protéiforme, sa propagation fulgurante, sa virulence et son apparente « intelligence ». Le virus donne l'impression d'être programmé pour tuer et nuire de différentes façons. Annoncé par deux tentatives d'épidémies de brève durée, opérées par deux proches cousins, le SARS-CoV-2002, et le syndrome MERS-CoV ou 2012-nCoV, il envahit le monde en quelques semaines et l'organisme en quelques jours, semant la terreur et paralysant l'économie mondiale.

Initialement localisée aux voies respiratoires hautes, cette affection à point de départ infectieux, se propage aux poumons réalisant un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (SDRA). De là, et telle une bombe à fragmentation, elle peut, à partir du 6<sup>ème</sup> jour, atteindre tous les organes sans exception, se transformant en une maladie inflammatoire ressemblant beaucoup par certains aspects à une vascularite aigüe multi-systémique ou à un syndrome d'activation macrophagique.

Même quelques semaines après que l'infection soit totalement éteinte, il semble bien que la phase inflammatoire peut survenir et être à l'origine de manifestations à type de syndromes des anticorps antiphospholipides [1], d'acrosyndromes [2], de thromboses artérielles pulmonaires, cérébrales, coronariennes, des membres, responsables de nombreux arrêts cardiaques à domicile [3] et de syndrome de Kawasaki, un exemple de vascularite tardive [4].

Autre fait étrange, ces différentes localisations et les décès qui en découlent, sont plus liés aux conséquences inflammatoires agressives du SARS CoV-2 qu'à son action directe.

Nous allons tenter de comprendre ce syndrome multi-systémique complexe et d'en expliquer les

mécanismes à travers tout ce qui a pu être rapporté jusqu'à présent dans la littérature.

Nous allons reprendre les descriptions nécropsiques, notamment histo-pathologiques et observations faites par de nombreux auteurs qui ont tenté d'établir un état des lieux, un inventaire des organes touchés et d'en décrire les type de lésions. Ces études ont permis de voir de l'intérieur les dommages infligés aux différents organes et de découvrir des aspects ignorés jusque-là.

## II Ce que nous apprennent les études

Partant du fait que l'on sait peu de choses sur la pathogénie de la COVID-19, sur sa diffusion et ses effets sur les différents organes et cellules, des équipes de médecins légistes en collaboration avec des anatomopathologistes, radiologues, cardiologues, pneumologues, ... ont estimé nécessaire de comprendre la maladie, son évolution fulgurante et de répondre à un certain nombre de questions en suspens [5, 6, 7, 8].

- Au niveau des **poumons**, les auteurs observent une atteinte sévère des cellules de l'endothélium, siège d'une angiogénèse, d'un type particulier appelée « intussusceptive angiogenesis », caractérisée par leur prolifération à l'intérieur même du vaisseau et non pas à partir des extrémités ou des parois latérales des vaisseaux préexistants.

Ces cellules, de forme aplatie, n'assurent plus leur rôle physiologique dans le maintien de l'homéostasie à l'intérieur du vaisseau.

Des thromboses quasi-totales des vaisseaux pré et post-capillaires sont retrouvées, plus fréquemment qu'au cours de la grippe, expliquant l'impossible échange alvéolo-capillaire de l'oxygène et le peu d'efficacité de la ventilation artificielle.

Le virus SARS-CoV-2 est également retrouvé à l'intérieur de ces cellules endothéliales et dans l'espace extra-cellulaire.

Ainsi, l'atteinte des cellules endothéliales pulmonaires résulteraient de l'effet direct infectieux par le virus et de l'inflammation

attestée par la présence de nombreuses cellules inflammatoires dans l'environnement immédiat des vaisseaux pulmonaires mais aussi au niveau de tous les organes.

- Une augmentation importante du poids du **cœur**, autour de 513 g contre 300 à 350 g pour un cœur normal chez l'adulte est notée. Outre les lésions histologiques en rapport avec des affections chroniques antérieures, on observe des infiltrats inflammatoires mononuclés, lymphocytaires attestant de la présence d'une myocardite et d'une péricardite.

Par ailleurs, de l'ARN viral est retrouvé dans les fibres myocardiques à des concentrations élevées. Ce qui avait déjà été noté lors de l'épidémie SARS-CoV-2002 à Toronto par Booth dans 35 % des autopsies réalisées [9].

L'atteinte, parfois sévère du cœur, a été documentée chez près de 20 % des 416 malades hospitalisés pour COVID-19 à Wuhan, en Chine [10]. La souffrance myocardique était fréquente, grevée d'une importante mortalité à court terme. Elle survenait dans un contexte inflammatoire sévère associant un SDRA, une insuffisance rénale aiguë (IRA), des perturbations biologiques importantes (NT proBNP élevées, D-Dimères et CRP franchement augmentées, troubles de la coagulation marqués). Une arythmie n'est pas rare non plus au cours de cette phase inflammatoire. Elle se verrait chez près de 44 % des patients admis en soins intensifs

Certains auteurs accordent un rôle plus important à « l'orage cytokinique » déclenché par une réponse immunitaire excessive des cellules T helper et à l'apoptose des cellules myocardiques. [11, 12].

Tout comme pour l'atteinte pulmonaire, une atteinte infectieuse directe du myocarde, par le virus et inflammatoire via « l'orage cytokinique » est retenue.

Il s'y ajoute une atteinte indirecte coronarienne après rupture de plaques athéromateuses, déstabilisées par l'importante inflammation présente, et/ou une vaso-constriction sévère provoquée par

l'hypoxémie et la présence massive d'angiotensine II (Ag II) circulante ; du fait de la saturation des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et d'angiotensine de type 1 (AT1). Cette vasoconstriction est responsable d'une inadéquation entre les besoins en oxygène et les apports déjà réduits par l'atteinte respiratoire.

L'ensemble de ces troubles pourraient expliquer les nombreux arrêts cardiaques signalés par beaucoup de praticiens chez des patients sans antécédents cardio-vasculaires connus [13] [Fig1].

Par ailleurs, si la COVID-19 a nettement réduit les hospitalisations pour syndrome coronarien aigu dans de nombreux pays dont l'Algérie, les arrêts cardiaques extrahospitaliers (ACEH) ont connu une franche augmentation, difficile à chiffrer pour le moment [3]. En Lombardie, le nombre d'ACEH aurait augmenté de 58 % durant la pandémie. L'infection par le coronavirus serait responsable de 77 % des cas supplémentaires d'ACEH [14, 15, 16].

- **Le rein** est aussi concerné, surtout dans les formes graves. Après le poumon et le cœur, l'atteinte rénale a été rapidement rapportée, dès le 7 mars [17], ce qui n'a rien de surprenant, en raison de la richesse du rein en récepteurs ACE2, porte d'entrée connue du virus.

« L'orage cytokinique » semble également aggraver le rein d'autant plus que les comorbidités habituelles de l'insuffisance rénale sont présentes : obésité, diabète, hypertension artérielle (HTA). Une étude rapporte que 59 % des 200 malades suivis dans les provinces de Hubei et du Sichuan présentaient une protéinurie et 44 % une hématurie, anomalies en faveur d'une atteinte rénale authentique. L'atteinte rénale s'intègre généralement dans un contexte d'inflammation sévère et serait un marqueur de risque péjoratif. En effet, plus le tableau clinique est sévère, plus l'atteinte rénale est fréquente.

Par ailleurs, les patients hémodialysés seraient plus exposés à l'infection Covid-19.

Le registre rein français (Burtey) montre au 21 avril, que 2, 9 % des dialysés sont infectés avec une mortalité de 16 %.

Tout comme l'hypothèse d'une atteinte directe par le virus, confirmée par microscopie électronique (ME) dans les études autopsiques (18, 19) et le rôle de la « tempête inflammatoire », l'activation de la coagulation pourrait participer à l'altération de la fonction rénale [20]. Toutes ces anomalies ont fait dire à certains que « si les malades COVID-19 ne meurent pas d'insuffisance respiratoire, ils meurent d'une insuffisance rénale ».

- **Le cerveau** n'est pas épargné, non plus. Près d'un tiers des patients aurait des manifestations neurologiques. L'AVC représenterait près de 30 % des cas, les encéphalopathies 39 %, les encéphalites 8 % et les polyradiculonévrites 8 %. A côté des manifestations non spécifiques comme les méningites, les épilepsies, les pertes de connaissance brèves, d'autres symptômes se sont imposés par leur spécificité comme l'anosmie et l'agueusie isolées ou associées [21, 22, 23].

Dans une étude rétrospective réalisée à Huwan (Chine), la fréquence des AVC a été estimée à 5 % [24]. La sévérité du déficit neurologique est souvent signalée. A l'autopsie, on observe une hyperhémie cérébrale associée à de l'œdème et à une dégénérescence de certains neurones [25].

Des auteurs font état de traces du virus dans le LCR de patients hospitalisés pour méningite et encéphalite et lors d'autopsies [5]

Quant à la possible voie d'invasion du cerveau, certains auteurs pensent que le virus passerait par le nez, puis remonterait vers le haut et par le bulbe olfactif ; c'est ainsi que l'on expliquerait l'anosmie [23].

Un fait insolite mérite d'être mentionné, il s'agit du constat fait par les réanimateurs chinois et dénommé « l'hypoxémie heureuse ». La dépression du centre respiratoire du tronc cérébral par le virus provoquerait chez les patients une hypoxémie profonde avec des niveaux d'oxygène très bas, sans

augmentation de la fréquence respiratoire, donc sans dyspnée.

Cette localisation neuronale du virus se comprend aisément par la richesse des récepteurs ACE2 dans le cortex neural et le tronc cérébral. Tout comme au niveau d'autres organes, « l'orage inflammatoire » pourrait être responsable du gonflement du cerveau et de l'hypercoagulabilité sanguine à l'origine des AVC notamment.

- La fréquence et la gravité de **l'atteinte hépatique** au cours de la COVID-19 est difficile à apprécier. L'observation d'un premier cas d'hépatite aiguë non ictérique, diagnostiquée avant l'installation de la fièvre et de symptômes respiratoires, a été rapportée récemment [26]. Cette observation illustre les constatations autopsiques de l'atteinte hépatique infectieuse par la présence de particules virales dans les hépatocytes et par l'agression cytokinique probable [5]. Par ailleurs, en raison des liens existant entre la stéato-hépatite non alcoolique, l'obésité, le diabète type 2 et les maladies cardio-vasculaires, il apparaît probable que la sévérité de la COVID-19 soit plus importante en présence de ces facteurs de risque, qu'ils soient associés ou isolés. L'inflammation et la dysfonction endothéliale déjà présentes ne peuvent qu'être amplifiées par l'installation de cette infection sur un terrain ainsi prédisposé.
- **Le tube digestif** semble intéressé dans son ensemble. La présence de l'ARN viral dans les selles de patients COVID-19 est constatée dans de nombreuses études, sans que l'on puisse affirmer avec certitude sa contagiosité. La preuve de sa transmission fécale n'est pas établie jusqu'à présent, même si l'infection gastro-intestinale par le virus est documentée par l'endoscopie digestive à différents niveaux. L'enveloppe protéique a été retrouvée dans les cellules gastriques, duodénales et colorectales de fragments biopsiques de patients COVID-19. On pense même que le virus se répliquerait probablement dans le tractus gastro-intestinal. Sur le plan des manifestations, de nombreuses études estiment à 20- 40 % le nombre de malades qui souffriraient de diarrhées et nous invitent à intégrer les

troubles digestifs à la COVID-19, surtout en cas de fièvre associée [27].

- **Des manifestations dermatologiques** ont été rapportées pour la première fois en Lombardie. Il s'agissait de rashes érythémateux, d'urticaire diffuse et de microvésicules éparpillées au niveau du tronc, prurigineuses et douloureuses, cicatrisant en quelques jours, chez des adultes [28] mais également de pseudo-engelures des orteils chez trois adolescents [2]. Ces lésions de pseudo-engelures, rapportées par d'autres auteurs en Espagne, aux USA et dans d'autres régions d'Italie, ont la double particularité de toucher les adolescents et d'épouser le tableau clinique d'un syndrome de Kawasaki, souvent sans grande gravité, évoluant spontanément vers la guérison [29]. S'agit-il d'un mécanisme immuno-inflammatoire responsable d'une vascularite secondaire à l'endothélite ? S'agit-il d'une hypercoagulabilité sanguine par activation de toutes les phases et protéines de la coagulation, aboutissant à la formation de micro-thrombi veineux et artériels distaux ? Ces interrogations restent à élucider.
- Dans son parcours long et sinueux et à l'image du réseau artériel et veineux par lequel il envahit l'organisme, ce virus ne pouvait pas occulter **les yeux** qui constitueraient même une porte d'entrée de « secours » idéale, pour contourner le masque de protection sur lequel se fondent actuellement tous nos espoirs. Près d'un tiers des patients développe un épiphora, une congestion conjonctivale souvent très intense donnant un aspect caractéristique d' « œil rose ». Au fond d'œil, on peut voir des anomalies rétiniennes à type de nodules cotonneux et des microhémorragies le long de l'arcade rétinienne. L'Optical Coherence Tomography (OCT) peut révéler des lésions hyper-réfléchissantes au niveau des cellules plexiformes internes (30, 31)
- C'est par **les vaisseaux** que le virus envahit l'ensemble des organes. Ce qui a été décrit au niveau du poumon et d'autres organes révèle la dimension vasculaire de l'affection. En effet, l'atteinte de tous les organes se fait par l'intermédiaire de l'endothélium, le virus infectant préférentiellement les cellules endothéliales, très riches en récepteurs ACE2 et les espaces intercellulaires des parois

artérielles, principale voie de diffusion et de contamination de l'ensemble de l'organisme.

- Pendant longtemps le taux élevé d'embolies pulmonaires (EP) a été ignoré faute d'études autopsiques spécifiques et d'imagerie avec produit de contraste, en raison des difficultés à mobiliser le patient et du très gros risque de contagiosité pour le personnel. Dans l'étude de Wichman et al [5], il a déjà été observé une importante incidence des thromboses veineuses profondes et un tiers des patients avaient une EP comme cause directe de décès.

Ce n'est que le 23 avril 2020 que l'équipe de Besançon [32] rapporte, dans la revue américaine « Radiology », une série de 23 EP sur 100 patients « examinés pour comprendre pourquoi des patients se dégradaient sur le plan respiratoire alors que leur atteinte pulmonaire était modérée ». L'intérêt de réaliser un angio-scanner pulmonaire, seul à même de détecter l'EP, au lieu du scanner thoracique sans injection, a été un des messages clés de ce travail.

Dans un autre article, Meziani [33] rapporte un taux élevé d'EP graves avec SDRA (64 /150 patients), documentées par angiographie numérisée. Ces thromboses vasculaires avaient la particularité de se développer malgré une anticoagulation thérapeutique ou préventive et d'être diffuses, responsables parfois d'ischémie mésentérique et d'AVC.

Les perturbations de la coagulation, constatées, étaient très importantes, inhabituelles et très différentes de celles observées classiquement chez les patients admis en soins intensifs. Ceci a motivé l'élaboration de guidelines spécifiques à la Covid-19, pour répondre à l'urgence.

Aujourd'hui, toutes les études confirment la fréquence de cette coagulopathie acquise, caractérisée

par des thromboses micro-vasculaires pouvant aboutir à une véritable coagulopathie intra-vasculaire disséminée (CIVD).

L'inflammation majeure ainsi qu'une action directe du virus, détecté dans la veine saphène prélevée lors de l'étude autopsique allemande [5], y sont incriminées.

- Connaissant le rôle central de la dysfonction endothéliale dans la formation de la plaque d'athérome, dans son développement, sa déstabilisation et sa rupture, on comprend aisément tous les risques auxquels sont exposés les patients COVID-19 à court, moyen et plus ou moins long terme, et ce d'autant qu'ils sont obèses, diabétiques, hypertendus, coronariens et à un âge souvent avancé.

L'histoire de cette femme d'El Oued (sud est algérien), âgée de 54ans, diabétique, hypertendue bien équilibrée, indemne de tout évènement cardiovasculaire en est l'illustration parfaite. Traitée pour COVID-19 par hydroxychloroquine et azithromycine selon le protocole national, elle sort guérie après quinze jours. Brutalement, elle présente une ischémie aigüe de la main gauche suite à une thrombose axillaire probablement par rupture d'une plaque athéromateuse déstabilisée par l'inflammation.

### III Mécanismes ce que nous dit la recherche

- Une réponse immunitaire non adaptée
  - **1ère étape** : pénétration et répllication du virus dans la cellule hôte

Pour entrer dans la cellule hôte et s'y repliquer, le virus SARS- Cov-2 se lie au récepteur ACE2 par sa protéine de surface S soumise à un processus d'activation auquel participe une enzyme, la protéase

transmembranaire sérine2 (TMPRSS2). Pour la première fois en avril 2020, Zsuzsanna, [34] a réussi à déceler au ME la présence de SARS-CoV2 et la mort cellulaire déclenchée par le virus [Fig2].

Les connaissances sur l'internalisation et la répllication du virus orientent vers l'identification de cibles pour des traitements potentiels.

- **2ème étape** : réponse immunitaire antivirale immédiate

Toute infection virale aigüe est sous-tendue par une agression endothéliale, responsable d'une dysfonction endothéliale, point de départ d'une libération massive de nombreux médiateurs et cytokines. L'organisme produit rapidement une cytokine de type interféron (IFN) dont le rôle est d'aider les cellules à acquérir une résistance au virus. La voie des IFN de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale permettant notamment d'inhiber la répllication virale, de protéger les cellules non infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, Natural Killer) conduisant à la lyse des cellules infectées [35].

Or, au cours de la COVID-19, Ziegler a découvert que l'IFN  $\alpha$  stimule l'expression du récepteur ACE2. Autrement dit, le SARS-CoV2 détourne à son avantage un mécanisme mis en place par le système immunitaire pour le neutraliser (36).

- **3ème étape** : réponse immunitaire exagérée à la deuxième phase de l'infection

L'inflammation déclenchée par l'infection ne s'arrête pas au poumon. L'anéantissement de toutes les fonctions protectrices de l'endothélium par le SARS-CoV-2, associé à la libération massive des interleukines (IL), vont être le point de départ de l'inflammation de tout l'endothélium

corporel, c'est-à-dire de tous les lits vasculaires : cœur, cerveau, poumons, reins, tube digestif, ...

L'aggravation clinique, pouvant aller jusqu'à l'apparition d'un SDRA et d'une défaillance multiviscérale, constatée chez certains patients, environ une semaine après le début des symptômes, reflète l'inefficacité de la réponse immunitaire initiale avec hyper-activation de la réponse inflammatoire qui se traduit par une hypersécrétion cytokinique

En effet, l'IL-6 amplificatrice va induire la libération de taux élevés de cytokines circulantes (IL2, IL6, IL7, IL10, TNF $\alpha$ , MCP1, MIP1A, ...), une hyperproduction de plusieurs chémokines, le recrutement de cellules lymphoïdes comme les lymphocytes T médiateurs et de macrophages au niveau des foyers inflammatoires renforçant ainsi l'action de l'IL-6 amplificatrice dans une boucle de feed-back positive très forte, qui va correspondre au syndrome de libération massive (relargage) des cytokines responsable de « l'orage cytokinique » et du SDRA (37, 38).

La voie du nuclear factor-kappa B (NF-kB) n'est pas en reste ; son hyperactivation pourrait être induite directement par la protéine S virale, s'associant à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  [39].

Cet « orage cytokinique » joue un grand rôle dans la régulation de la vasomotricité des vaisseaux, de la coagulabilité sanguine, de l'agrégabilité des plaquettes, de la fibrinolyse en cas de formation de thrombi, de la perméabilité de la couche endothéliale aux cellules inflammatoires (monocytes, macrophages...), aux lipoprotéines et médiateurs divers (LDL cholestérol...)

- Place de l'angiotensine II (Ag II)

Si la prolifération virale est massive, le taux d'Ag II augmente au fur et à mesure de la saturation des récepteurs, c'est-à-dire proportionnellement à la charge virale. Cette augmentation n'est pas sans conséquence, en raison des propriétés pro-inflammatoires, pro-coagulantes et fortement vasoconstrictrices, apoptotiques, fibrosantes et hypertensives de l'AgII. L'AgII ne va pas agir seulement comme vaso-constricteur, méfait plus ou moins contre balancé, au moins dans un premier temps, par l'effet bénéfique sur les récepteurs AT1 ; l'activation de la voie Ag II-AT1récepteur va déclencher une cascade de réactions productrices de nombreux médiateurs et d'IL diverses qui vont être libérées de façon massive aboutissant à une sur-réaction auto-immune et inflammatoire [31].

- Etat prothrombotique :

Les mécanismes exacts conduisant à l'état pro-thrombotique sont-ils spécifiques du SARSCoV-2 ou la conséquence simple de l'hyperinflammation ? Pour l'heure, il est difficile d'y répondre.

Nous savons que l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse, composants de la triade de Virchow, sont également présents au cours de la COVID-19.

- « L'orage cytokinique » joue également un rôle dans l'hypercoagulabilité qui caractérise cette affection. L'activation de la coagulation par les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6) passe principalement par la libération du facteur tissulaire par les cellules mononuclées, par l'activation des plaquettes et par leur interaction avec l'endothélium activé. Dans la cascade qui en résulte, s'associeront une inhibition des facteurs anticoagulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S) et la suppression de la

fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1) [40].

- L'hypoxémie, au cours de la COVID-19, active la voie de signalisation des protéines HIFs (« hypoxia inducible transcription factors ») qui vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels [41].
- L'agression endothéliale est également le fait d'une atteinte directe du virus et d'une atteinte médiée par le complément attestée par la présence de dépôts de C5b-9, de C4d et MASP2 au sein de l'endothélium, avec une co-localisation en immunofluorescence avec la protéine S du virus (42, 43).
- Outre l'hypercoagulabilité et l'agression endothéliale, l'hypothèse d'une stase veineuse est avancée. Chez les patients en SDRA, les hauts niveaux de pression télé-expiratoire positive (positive end-expiratory pressure ou, PEEP) appliqués, en augmentant la pression intra-thoracique, diminuent la perfusion intra-pulmonaire et favorisent ainsi la stase intra-pulmonaire et donc les thromboses [44] [Fig3].

#### IV Conséquences : ce qui nous surprend en pratique

- L'ensemble des facteurs, secondaires aux conséquences de l'AgII et à l'action directe de l'infection, va entraîner de graves perturbations de la micro et macro-circulation (vasoconstriction, thrombi, EP, occlusions vasculaires. . .) avec comme conséquence, la possibilité d'atteintes inflammatoires pulmonaires, rénales, hépatiques, digestives, myocardiques réalisant **une véritable vascularite systémique**, des acrosyndromes, un syndrome de Kawasaki chez l'enfant et également une rupture de plaques d'athéromes instables pouvant survenir à différents niveaux : coronaires, troncs supra-aortiques, autres

artères mésentériques, rénales, membres, . .

L'ensemble de ces troubles aboutit à une hypoxémie qui ira en s'aggravant ; on peut donner autant d'oxygène qu'on veut aux patients, sans résultat ; l'oxygène n'est tout bonnement plus transporté ; ce qui va aggraver l'hypercoagulabilité sanguine et le risque d'EP et de CIVD.

Enfin les patients souffrant d'obésité, de diabète, d'HTA, de coronaropathie et autres maladies cardio-vasculaires souffriront beaucoup plus de cette agression directe virale et inflammatoire cytokinique, du fait que leur endothélium, déjà abimé, va subir une aggravation supplémentaire de sa dysfonction.

- L'autre face cachée de cette affection est sa signature qu'elle imprime à moyen et long terme sous forme de séquelles multiples.

Avec le recul observé, certains patients « guéris » continuent de se plaindre de troubles mal définis durant leur convalescence ou à distance. Ils rapportent des arthralgies, des myalgies, des troubles de la mémoire ; ils expriment une asthénie au moindre effort. Pourtant l'examen clinique reste négatif ainsi que les explorations.

Les séquelles psychiques qui en découlent nécessitent un soutien psychologique dont il faut être conscient.

Les atteintes organiques aiguës peuvent aussi laisser des séquelles. Une fibrose pulmonaire interstitielle peut persister après l'infection initiale. Fréquemment retrouvée après un SDRA, elle est attribuée à l'hyperinflammation. D'autres facteurs telles que l'hyperpression dans les voies respiratoires suite à la ventilation artificielle et l'anoxie y contribuent. Elles majorent la mortalité chez les sujets âgés.

Une insuffisance ventriculaire gauche conséquence de la myocardite, un infarctus du myocarde en rapport avec une rupture de plaques, une insuffisance

ventriculaire droite secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire elle-même expliquée par la fibrose pulmonaire et/ou les EP, des extrasystoles, une tachyarythmie ventriculaire, une fibrillation auriculaire sont fréquemment retrouvées.

Sachant que le SARS Cov-2 peut provoquer une nécrose des cellules épithéliales tubulaires à l'origine d'une IRA peu réversible, le spectre d'une insuffisance rénale chronique terminale menace le pronostic rénal de ces patients. Une surveillance sur le long terme est recommandée.

Le système nerveux central n'est pas en reste avec son lot d'AVC, de syndrome auto-immun comme l'encéphalomyélite aiguë disséminée et d'atteinte du tronc cérébral.

## V Conclusion

Comme nous pouvons le constater, l'inventaire des dégâts infligés par ce virus est loin d'être achevé. Il continue de nous surprendre par ses différents modes d'invasion et d'action. Il s'est présenté comme un agent infectieux contagieux, niché au fond des alvéoles pulmonaires et responsable d'une maladie transmissible ; il se révèle être responsable d'une endothélite systémique où les effets néfastes de l'inflammation semblent intimement liés aux troubles de la coagulation. Cette dysfonction endothéliale expliquerait la défaillance multiviscérale.

En disparaissant, il laisse planer la menace de séquelles psychiques, de troubles divers (asthénie, myalgies, arthralgies, perte de la mémoire, ...) mais également de séquelles des atteintes organiques de la phase aiguë (fibrose pulmonaire interstitielle, insuffisance cardiaque, nécrose myocardique, troubles du rythme, insuffisance rénale chronique, sarcopénie...) qui alourdiraient le fardeau actuel des maladies non transmissibles pour les décennies à venir.

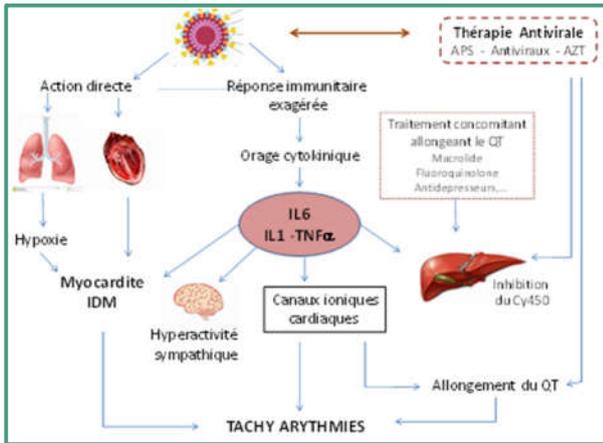
Responsable d'une véritable maladie transmissible fulgurante, ce virus s'est adapté en épousant la transition épidémiologique

pour s'exprimer sous différentes formes de maladies non transmissibles graves, submergeant rapidement toutes les mesures barrières, qu'on pouvait lui opposer pour saturer toutes nos capacités hospitalières.

## VI Références

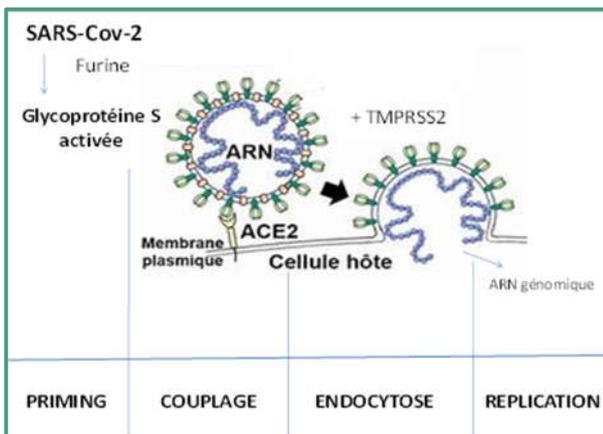
1. Zhang Y, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients With COVID-19. *New England Journal of Medicine*; april 8, 2020-06-08
2. Guarneri C, et al. Silent COVID-19 : What your skin can reveal. *Lancet Infect Dis*. Published : May 18, 2020
3. Marijon E, et al. Le nombre d'arrêts cardiaques a doublé pendant le confinement. *Inserm Université de Paris*. 28 mai 2020
4. Verdoni L, et al. An outbreak Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic : an observational cohort study. *The Lancet* published online, May 13, 2020
5. Wichmann D, et al. Résultats d'autopsie et thromboembolisme veineux chez des patients atteints de COVID-19 : Une étude de cohorte prospective. *Annals of Internal Medicine* ; March 6, 2020
6. Ackerman M, et al. Pulmonary Vascular Endothelitis, thrombosis and Angiogenesis in COVID-19. *The New Engl Journal of Medicine* ; May 27, 2020
7. Djonov V, et al. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell Tissue Res* ; 2003 ; 314 (1) : 107 - 117
8. Varga Z, et al. Endothelial Cell Infection and Endothelitis in COVID-19. *Lancet*, Apr 20, 2020 ; 395
9. Booth CM, et al. Clinical Features and Short Term Outcomes of 144 patients With SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003 ; 1801-2800
10. Shi S, et al. Association of Cardiac Injury With COVID-19 in Wuhan, China, *JAMA Cardiol* March 27, 2020
11. Zen YY et al, COVID-19 and the cardiovascular system ; online, March 5, 2020, *Nat Rev Cardiol* ; doi :10. 1038
12. Zen JH, et al ; First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complications
13. Bikdeli B, et al ; The variety of COVID-19 and thrombotic and thromboembolism disease ; *JAMA Cardiol* ; Apr 15 2020
14. Fried JA, et al ; The Variety of Cardiovascular Presentation of COVID-19. *Circulation*, Apr 3, 2020
15. De Filippo O, et al ; Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in the northern Italy ; *NEJM*, publication online, Apr 2020
16. Chieffo A et al, EAPCI position statement of invasive management of acute coronary syndroms during the COVID-19 pandemic, *European Heart Journal*, Vol 41, issue 10, May 14, 2020
17. Naikar S, et al ; The Novel Coronavirus-2019, epidemic and Kidney. *Kidney Int* March 7, 2020
18. Kissling S, et al. Collapsing glomerulopathy in a Covid-19. *Kidney Int*, Apr 4 2020
19. Su H, et al. Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of patients with COVID-19 in China, *Kidney Int*, 2020
20. Mehta P et al. COVID-19: Consider cytokins storm syndroms and immunosuppression. *Lancet* 2020, [https:// doi. org/10. 1016](https://doi.org/10.1016)
21. Lechien JR, et coll. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Int Med*, Apr 30, 2020, published online Apr 30, 2020

22. Helms J et al. Neurologic Features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England J of Medicine* ; Apr 15, 2020
23. Edward J et al. Neurological Implications of COVID-19 infections ; *Neurocritical Care* Apr 28, 2020
24. Ling M; et al. Neurologic Manifestations of hospitalized Patients With Corona-Virus Disease-2019 in Wuhan, china. *JAMA Neurology*, published on line Apr 10, 2020-06-09
25. Oxley TJ, et al. Large vessel Stroke as Presenting Feature of COVID-19 in Young. *New Engl J Med*, Apr28, 2020
26. Wander P, et al. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *American J Gastroenterology*, 2020, published online Apr 15, 2020
27. Pan L, et al. Clinical characteristic of COVID-19, Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China : A multicentric study. *The American J of Gastroenterology*, Apr 2020
28. Recalcatis C, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19 : a first perspective. *J Eur Academ Dermatol Venerol* 2020. published online March 26, 2020
29. Pistorius M, et al. Chilblains and COVID-19 infection : Causalitty or coincidence ? How to proceed ? *JMV- Journal de Médecine Vasculaire*, 2020
30. Loon SC, et al. The severe acute respiratory syndrom corona-virus in tears ; *British J of Oohtalmology*, 2004, Vol 88 n° 7
31. Marinho PM, et al. Retinal findings in patients with COVI-19. *Lancet*, 2020, published online May 10
32. Delabrousse E et al, *Radiology*, 23 Avr 2020
33. Meziani F, et al ; Prothrombotic phenoetype in COVID-19 ; severe patients ; *Intensive Care Medicine*, May 20, 2020
34. Zsuzsanna V, et al. Infection des cellules endothéliales dans COVID-19. *The Lancet* Apr 20, 2020
35. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: S53–72
36. Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, et al. [SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues](#). *Cell*. 2020. doi: 10. 1016/j. cell. 2020. 04. 035. )
37. Dennis McM, et al. The role of cytokins including interleukin-6 in COVID-2019 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrom-like. *Autoimmunity Reviews*, [https://10.1016, 2020](https://10.1016/2020)
38. 3Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9)
39. Hadjadj J, Nader Y, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients [https://www. medrxiv. org/content/10.1101/2020. 04. 19. 20068015v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1). Posted *April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020*
40. 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 Thromb Haemost* 2020, [http://dx. doi. org/10.1111/jth.14854](http://dx.doi.org/10.1111/jth.14854)
41. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77–83
42. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–78
43. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020, [http://dx. doi. org/10. 1016/j. trsl. 2020. 04. 007. S1931-5244](http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007)
44. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9 (6) :607–21



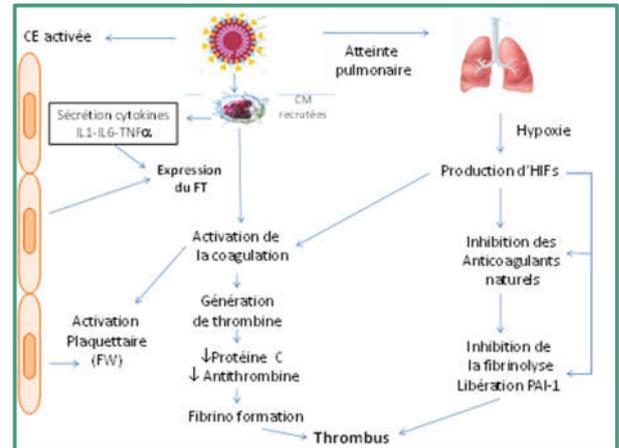
**Fig. 1. Mécanismes des troubles du rythme de la COVID-19**

IDM : infarctus du myocarde, IL : interleukine, APS : antipaludéens de synthèse, AZT : azithromycine.



**Fig. 2. Pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte**

SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus2, ACE2 : angiotensin-converting enzyme 2, TMPRSS2 :protéase transmembranaire à sérine 2.



**Fig. 3 Mécanismes de la coagulopathie de la COVID-19**

CE : cellule endothéliale, CM: cellule mononuclée, FT: facteur tissulaire, FW : facteur de Willbrand, HIFs : hypoxia inducible transcription factors, PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène, IL : interleukine, TNF : tumor necrosis factor.

## Diagnostic microbiologique de la COVID-19

D. Yala, H. Ammari, YK. Souami  
Université Alger 1, Faculté de Médecine  
d.yala@univ-alger.dz  
djamyala56@gmail.com

### Résumé

Le diagnostic microbiologique de la COVID-19, due au SARS-CoV-2, fait appel à différents tests de laboratoire dont la sensibilité et la spécificité sont tributaires de plusieurs paramètres tels que la qualité du prélèvement, le moment et le but du prélèvement (diagnostic, dépistage ou contrôle après traitement). Plusieurs tests de diagnostic ont été développés visant à détecter un élément spécifique de la structure virale (diagnostic direct) ou des anticorps produits par le sujet infecté (diagnostic indirect).

Dans cette revue, après un bref rappel sur le virus SARS-CoV-2 et les signes cliniques observés, nous décrivons les principaux tests utilisés dans le diagnostic, leurs avantages et leurs limites en fonction de l'évolution de la maladie.

### Summary

The microbiological diagnosis of COVID-19, due to SARS-CoV-2, is performed by various laboratory tests that differ by their sensitivity and specificity, depending on several parameters such as the quality of the sample, the time and the purpose of the sample (diagnosis, screening or control after treatment). Several diagnostic tests have been developed for detecting a specific element of the viral structure (direct diagnosis) or antibodies produced by the infected subject (indirect diagnosis).

In this review, after a brief review on the SARS-CoV-2 virus and the clinical signs observed, we describe the main tests used in the diagnosis, their advantages and their limitations depending on the course of the disease.

**Mots clés :** COVID-19 - SARS-CoV-2 - Diagnostic RT-PCR - Tests sérologiques

## I Introduction

**E**n décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, en Chine, chez des patients présentant des pneumopathies sévères inexpliquées. Le 11 février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 à la maladie causée par ce virus. Initialement appelé nCoV-2019, il fut rebaptisé SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus.

Il est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine et dans le monde à partir de fin décembre 2019. L'apparition et la propagation de la COVID-19 dans le monde a mis en exergue un besoin

urgent de développer des tests diagnostiques fiables, exacts et les plus rapides possibles. Ces tests sont essentiels pour identifier d'une part les patients dans le cadre diagnostique, et d'autre part les porteurs sains asymptomatiques qui sont les vecteurs de propagation du virus. Le  $R_0$ , estimé entre 2.5 et 3, pointe du doigt la forte contagiosité du virus SARS-CoV-2.

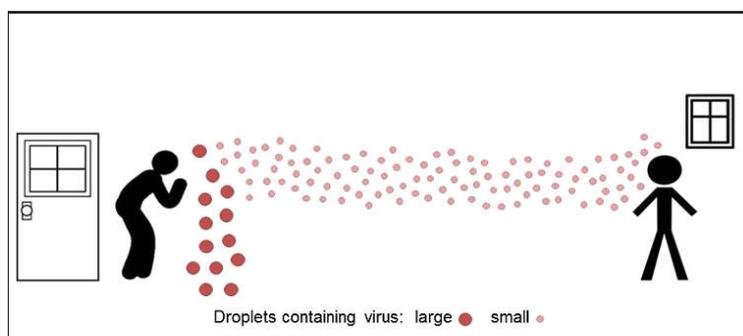
Ces tests diagnostiques sont importants aussi bien pour les aspects thérapeutiques (prise en charge clinique appropriée des patients atteints), que pour les aspects épidémiologiques (mise en œuvre immédiate de l'identification rapide des porteurs de virus, de leur isolement et de leur traitement) ; le but étant la rupture de la voie de transmission du virus et sa propagation dans la communauté.

Actuellement, le « Gold standard » pour le diagnostic biologique de l'infection au SARS-CoV-2 est le test moléculaire RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) en temps réel pour la détection qualitative et quantitative des acides nucléiques viraux.

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (agent du rhume banal chez l'Homme). Sa transmission se fait par voie aérienne par des gouttelettes de flügge. Une personne infectée, quand elle tousse, éternue, ou même parle, émet des gouttelettes contenant le virus. Ces dernières peuvent parcourir une distance de plusieurs mètres dans l'air, et rester en suspension pendant environ trois heures, [figure 1] [1-2].

La transmission peut se faire également par contact direct ou indirect par l'intermédiaire de surfaces souillées. Actuellement, en plus des aérosols (taille inférieure à 5 µm), la voie aérienne est incriminée dans la transmission et la propagation de ce virus [2].

La survie sur les surfaces inertes est mal connue, certains auteurs rapportent que le virus persiste jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu aqueux.



**Figure 1: Les grosses gouttelettes à contenu viral se déposent près du point d'émission (transmission par gouttelettes), tandis que les plus petites peuvent parcourir des mètres dans l'air [2].**

Les données de la littérature rapportent une virémie rare, très faible et de très courte durée dans les formes sévères [3]. La virurie est inexistante, en revanche la quantité de virus excrété dans les selles peut être élevée. En effet, le virus se réplique dans le tractus gastro-intestinal. Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels tels que l'hypochlorite de sodium (eau de Javel à 0,5 %, éthanol à 70° ...).

Tous ces éléments permettent d'évaluer le risque associé à la manipulation des échantillons biologiques susceptibles de contenir le SARS-

CoV-2 pour le diagnostic, en particulier microbiologique d'une part, et d'autre part le diagnostic complémentaire à la recherche de biomarqueurs.

Un préalable s'impose avant de mettre en œuvre les techniques de diagnostic biologique SARS-CoV-2 et en particulier microbiologique ; il est impératif de respecter les bonnes pratiques de sécurité biologique au laboratoire. Pour ce, il faut essentiellement disposer des éléments suivants qui doivent répondre aux exigences internationales :

- Une infrastructure répondant aux exigences internationales d'un laboratoire de sécurité de niveau 2 qui permet le contrôle des flux des personnels et la manipulation des matériaux biologiques en sécurité.
- Des équipements fonctionnels avec, en particulier, un poste de sécurité microbiologique de niveau 2 (PSM2)
- Des Ressources humaines qualifiées et formées aux procédures liées aux techniques de diagnostic et à celles de sécurité biologique.
  - Et des réactifs validés.

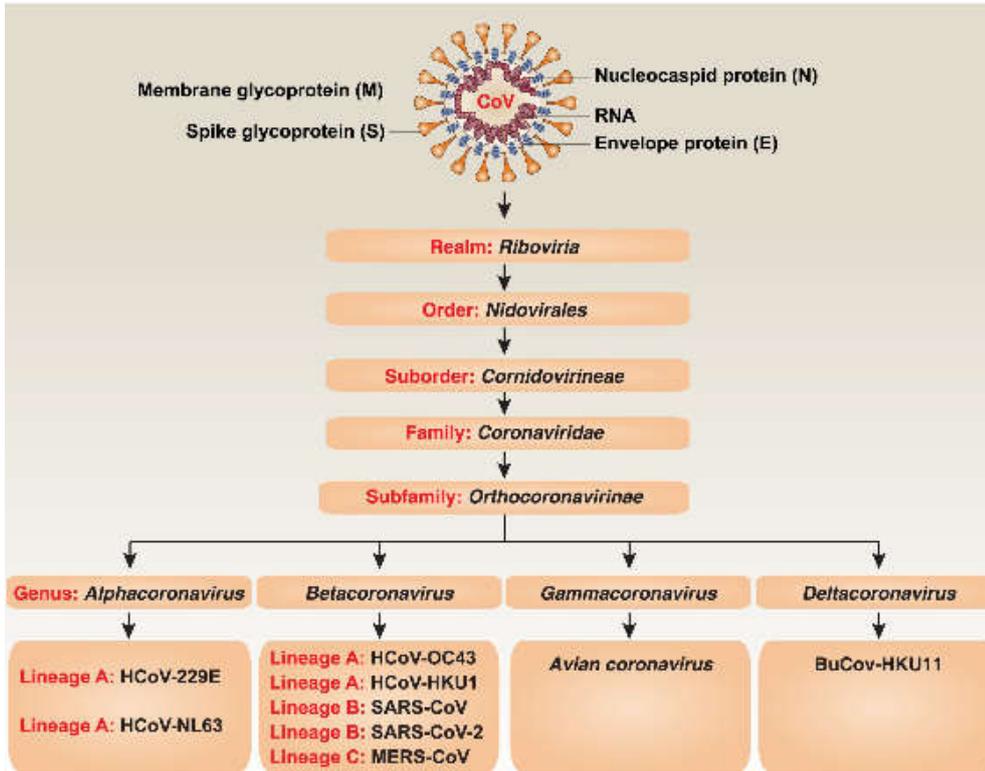
## 🔑 SARS-CoV-2 :

### ➤ Taxonomie.

La famille des Coronaviridae comprend quatre genres : alpha, bêta, delta et gamma-coronavirus. Avant l'apparition de ce nouveau coronavirus, six clades étaient connus comme responsables d'infections humaines :

Le genre alpha-coronavirus comprend le clade A avec HCoV-229E et le HCoV-NL63 et dans le genre bêta-coronavirus comprend le clade A avec HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 ; le clade B avec SARS-CoV et le SARS-CoV-2 et le clade C avec MERS-CoV (figure 2) : [4]

Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 semble être la chauve-souris avec comme hôte intermédiaire probable le pangolin malais.



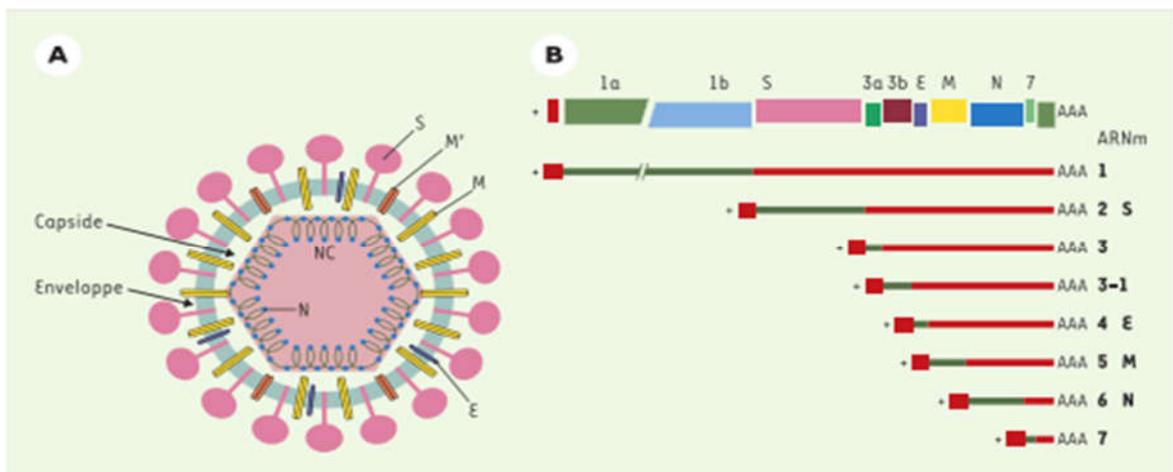
**Figure 2 :** Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae BuCoV-HKU11, bulbul coronavirus HKU11 ; HCoV, coronavirus humain ; MERS-CoV, Middle Coronavirus du syndrome respiratoire de l'Est ; SRAS-CoV, coronaCovid-19 Et Diabèteespiratoire aigu sévère ; SRAS-CoV-2, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2 [4]

➤ **Structure et génome**

Les coronavirus sont des virus enveloppés contenant un seul brin d'ARN non segmenté, de polarité positive (qui peut donc être directement traduit en protéine). Le génome, en grande partie, code pour une réplicase composée de *orf1a* et *orf1b*. Il sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en 16 protéines non structurales indispensables à la réplication virale [5].

membranaire lors de l'infection. La protéine associée à l'acide nucléique (ARN) forme la nucléocapside (N).

**Figure 3 :** Structure des coronavirus. A. Représentation schématique d'une particule virale. L'enveloppe est formée des protéines S (spike), M et M'(membranaires) et E (enveloppe). La nucléocapside (NC), formée par l'ARN génomique associé à la protéine N, est contenue dans la capside, elle-même entourée de l'enveloppe.



Le virus est entouré d'une membrane lipidique, contenant des protéines de membrane structurale (M) et d'enveloppe (E) qui interagissent pour former l'enveloppe virale (figure 3). Cette enveloppe contient également des glycoprotéines de pointe (S), qui sont responsables de l'attachement à la cellule hôte et de la fusion

B. Structure schématique de l'ARN génomique et des ARN subgénomiques d'un coronavirus prototype. L'ARN Génomique (brin+) code pour les protéines d'enveloppe et de nucléocapside ainsi que pour la réplicase, transcrite à partir de l'ORF (open reading frame) 1a puis de l'ORF 1b par changement de phase de lecture. La polyprotéine produite par l'ORF 1a/1b est

ensuite protéolysée en diverses protéines qui forment le complexe répliatif. Les protéines structurales S, M, N et E sont traduites à partir de la première phase de lecture (en vert) des ARNm initiés en aval dans la séquence génomique du coronavirus. À l'extrémité 5' des ARN, une séquence 5' leader est présente, identique à l'extrémité 5' de l'ARN génomique (boîte rouge). AAA = polyadénylation. [6]

### ➤ Cycle Infectieux

La protéine S du SARS-CoV-2 a une affinité suffisante avec le récepteur ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. Après fusion et largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux poly protéines, clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [7]. Ce complexe va permettre la production l'ARN viral néo-synthétisés et la production de protéines de structure de nouveaux virions. Finalement, les brins d'ARN obtenus 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.

### ☞ Signes cliniques

Après une durée d'incubation moyenne d'environ de 3 à 5 jours (intervalle de 2-14 jours), les patients qui présentent une infection COVID-19 peuvent développer une maladie respiratoire de gravité variable selon les sujets infectés, allant de symptômes légers des voies respiratoires supérieures à une insuffisance respiratoire (SDRA - Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe) progressive grave qui nécessite des soins intensifs et qui peut entraîner la mort. Ces signes cliniques respiratoires peuvent s'associer, de façon inconstante, à des signes extra-respiratoires de type digestif (essentiellement une diarrhée et une douleur abdominale), des signes ORL (une anosmie, agueusie) des signes cutanés (engelure distale) et autres manifestations cliniques. L'asthénie est un signe fréquent.

Il existe des porteurs sains qui constituent une menace importante pour la santé publique en raison de leur capacité à propager le virus sans le savoir. Près de 50 % des transmissions sont secondaires à l'exposition à une personne asymptomatique [8].

Ils représentent un danger de santé publique qui doit être ciblée par les actions de santé publique pour les dépister en particulier par les tests diagnostiques biologiques, les identifier, les isoler physiquement (mise en quarantaine durant 14 jours) afin de ne pas disséminer le virus. L'infection par la COVID-19 est souvent de pronostic imprévisible chez les sujets âgés et présentant des comorbidités

## II Biomarqueurs : paramètres biochimiques et hémobiologiques

Chez les patients atteints de COVID-19, les biomarqueurs reflètent une inflammation importante (CRP élevée  $\geq 300$  g/l, lymphopénie, troubles hépatiques mineurs (enzymes hépatiques perturbées). En cas d'atteinte sévère, on observe un niveau de D-dimères, de la ferritine sérique, lactate déshydrogénase élevés [9].

### ☞ Signes radiologiques :

Dans le contexte de pandémie de la COVID-19, la tomodensitométrie (TDM) peut jouer un rôle important dans le diagnostic de la maladie. Les clichés montrent en général une atteinte bilatérale avec des multiples opacités en plaques ou en verre dépoli.

### ☞ Diagnostic microbiologique de la covid-19

Le diagnostic de l'infection COVID-19 peut-être réalisé de deux manières :

- Soit par l'identification directe d'un élément spécifique de structure virale ou par l'isolement du virus sur culture cellulaire
- Soit de manière indirecte par la détection des anticorps spécifiques produits par un sujet infecté.

## ➤ Diagnostic Direct:

### A. Tests moléculaires

Le diagnostic moléculaire de la COVID-19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléiques type PCR (polymerase chain reaction). Elle permet d'amplifier des fragments de gène ciblés afin de pouvoir les détecter dans un échantillon. Cette méthode se décline en plusieurs techniques dont la RT-PCR (Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction) ou RT-qPCR. Celle-ci, est le test de diagnostic précoce qui est capable en quelques heures de fournir un résultat. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 56 à 83 et 99 % [10]. Elle représente le « Gold Standard » pour le diagnostic biologique de l'infection COVID-19 [10].

Cependant, cette technique est entachée de résultats faussement négatifs (faible sensibilité). Les causes les plus fréquentes de ces résultats faussement négatifs sont :

- La limite de détection du test RT-PCR est de < de 10 copies/réaction [11],
- Le moment du prélèvement par rapport au début des symptômes (cinétique d'excrétion du matériel viral),
- Le type et la qualité des prélèvements réalisés,
- Les modalités de transport (non-respect de la température et du milieu de transport),
- Des mutations dans les amorces et les régions cibles de la sonde dans le génome viral [12].

En dehors de la RT-PCR, d'autres techniques moléculaires ont été développées et évaluées dans le monde pour détecter le SARS-CoV-2, incluant, La technique RT-LAMP (Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification), NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification), APR (Amplification Polymerase Recombinase), caractérisées par une amplification isotherme des acides nucléiques ainsi que la technique CRISPR (Clustered Regularly InterSpaced Short Palindromic Repeat), et la détection basée sur les microfluides.

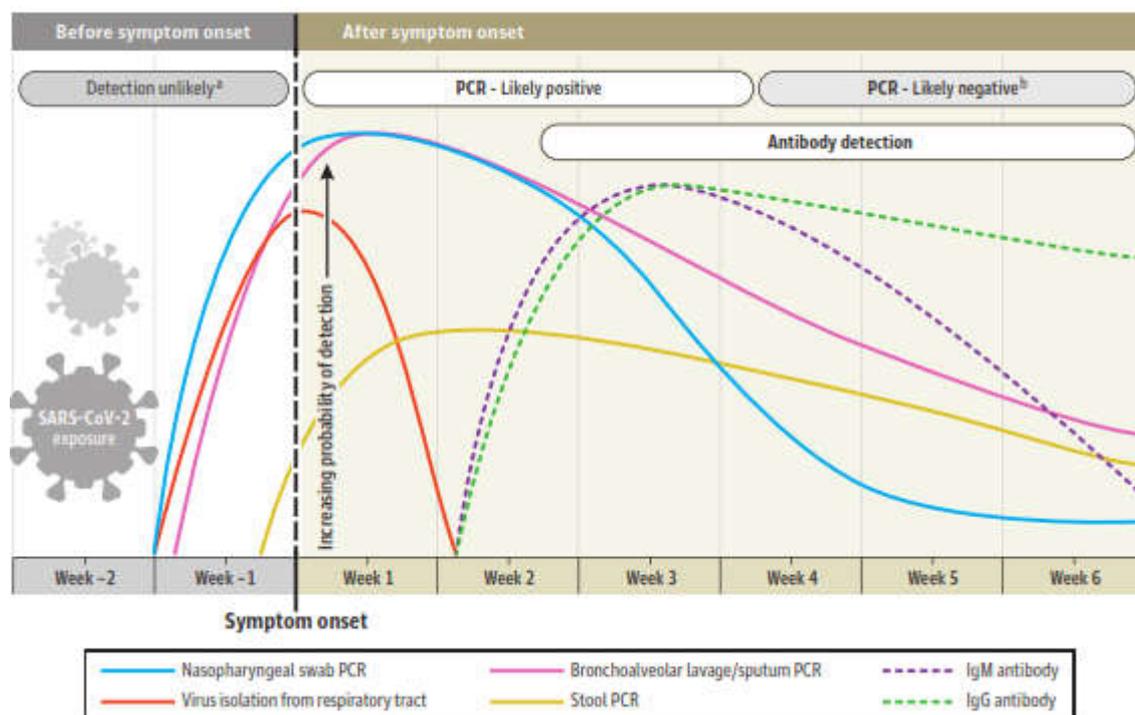
Un grand nombre de systèmes fermés ont été développés et commercialisés utilisant des cartouches individuelles contenant tous les composants de la réaction (extraction-amplification – détection). Les tests en cartouche offrent un délai d'exécution rapide (moins de 60 minutes)

Les instruments qui utilisent ces tests moléculaires de type cartouche, tels que le Cepheid Xpert, le Biofire Film Array et le Genmark ePlex, sont disponibles dans de nombreux petits hôpitaux et peuvent également être utilisés pour des panels "syndromiques" afin de détecter toute une série d'agents pathogènes respiratoires et gastro-intestinaux [13].

Ces techniques sont rapides mais leurs coûts restent élevés

### B. Cinétique d'excrétion du matériel viral

L'excrétion virale commence 2 à 3 jours avant le début des signes cliniques [14]. Après le début des symptômes, la charge virale dans les voies respiratoires supérieures atteint son maximum, puis commence à diminuer à partir de la première semaine de l'infection, puis diminue progressivement au fil du temps (figure 4) [15].



**Figure 4 : Estimation de la variation dans le temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport au début des symptômes [15]**

Il est à noter que la charge virale détectée chez les patients asymptomatiques était similaire à celle des patients symptomatiques, ce qui suggère un potentiel de transmission des sujets asymptomatiques.

Par contre, dans d'autres cas, la charge virale semble atteindre son maximum au cours de la deuxième semaine de la maladie dans les fèces et les voies respiratoires inférieures [16]. Il semble y avoir une tendance à la détection plus longue de l'ARN viral chez les patients sévèrement atteints [16-17].

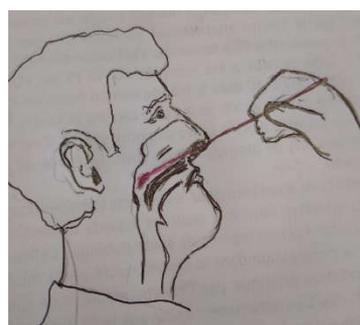
### C. Collecte des prélèvements

Le diagnostic des pneumopathies virales dues au SARS-CoV-2 implique de prélever un échantillon de bonne qualité et au bon moment selon l'histoire de l'infection. La collecte, quand c'est possible, des échantillons des voies respiratoires supérieures et inférieures (crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaires) est recommandé. Cependant, un risque élevé de formation d'aérosols doit être pris en compte invitant à respecter strictement les procédures de prévention et de contrôle des infections. L'utilisation correcte des dispositifs de protection

individuelle par les agents de santé est importante.

Les auteurs recommandent de collecter en combinant dans un même tube (écouvillon) le prélèvement du nasopharynx et de l'oropharynx ce qui augmenterait la probabilité de détection du virus [18].

L'idéal est d'effectuer le prélèvement au bon moment (le plus tôt possible dès l'apparition des symptômes), en tenant compte de la cinétique de la charge virale, et avoir un prélèvement de bonne qualité (Figure 5).



**Figure 5 : technique de prélèvement nasopharyngé**

- Conditions du prélèvement :

Les précautions d'hygiène recommandées pour la prise en charge d'un patient reposent sur le strict respect des précautions standards complétées par des précautions complémentaires de type « air » et « contact ».

Une protection respiratoire (Port d'un masque de protection type (APR) FFP2), des lunettes de protection, une sur-blouse à usage unique à manches longues ; une protection complète de la chevelure (charlotte, calot couvrant...) ; des gants à usage unique.

Il convient de mettre et d'enlever correctement les vêtements de protection, de nombreuses erreurs se produisent qui risquent de contaminer le personnel de santé [19].

- Méthode de prélèvement :

Le patient doit s'asseoir sur une chaise et mettre sa tête légèrement en arrière. L'examineur doit se tenir en position légèrement décalée afin de réduire le risque d'exposition aux postillons émis lors du prélèvement. Il faut informer le patient que cela peut être inconfortable pendant une courte période. Il convient d'utiliser des écouvillons adaptés à la détection des virus et dont la tige en plastique est la plus souple possible. Les écouvillons en bois ne sont pas indiqués car ils inactivent les virus et présentent un risque élevé de blessure.

Lors du prélèvement oropharyngé, il faut éviter de toucher les dents et la langue. Le prélèvement doit être effectué sur la paroi postérieure, directement à côté de la luette.

- Autres prélèvements des voies respiratoires inférieures :

Les crachats (s'ils ont été produits) et/ou une aspiration endotrachéale ou un lavage broncho-alvéolaire chez les patients souffrant d'une maladie respiratoire plus grave peuvent faire l'objet d'une recherche du virus. En plus, des prélèvements des voies respiratoires, dans les cas très avancés de la maladie, un écouvillonnage rectal peut être fait pour diagnostiquer la maladie COVID-19.

- Conservation et transport des prélèvements :

Les écouvillons doivent être conservés dans un milieu de transport à + 4°C au maximum 5 jours.

Il est à noter que tous les prélèvements doivent être identifiés sur place portant le nom du patient, la nature du prélèvement, la date du prélèvement

et accompagnée d'une fiche de renseignements correctement remplie.

Le conditionnement recommandé est le triple (double) emballage recommandé par l'OMS.

#### D. Test moléculaire RT-PCR :

- Extraction de l'ARN :

L'ARN viral est extrait des échantillons cliniques à l'aide de kits d'extraction [20].

Avant l'extraction de l'ARN, l'échantillon peut être inactivé par la chaleur afin d'inactiver le virus vivant et diminuer son infectivité.

L'extraction peut être manuelle ou automatisée, intégrée dans le processus d'amplification et de détection des cibles génomiques. L'étape d'extraction manuelle est l'étape critique en termes de sécurité biologique et qui nécessite un respect strict des bonnes pratiques de laboratoire.

Cette étape qui permet la libération de l'ARN viral, sera suivie par plusieurs étapes de lavage et d'éluion qui permettra la récupération de l'ARN viral.

- Cibles virales utilisées en RT-PCR

L'OMS a annoncé des amorces et des sondes pour le SRAS-CoV-2. Ces amorces ciblent différentes séquences génétiques du virus qui sont le gène de l'enveloppe E, l'ARN polymérase RNA dépendante (RdRp), le gène N (Nucléocapside) [21]

Et le gène ORF1b.

Il existe actuellement de nombreux tests internes aux laboratoires « in house » et commerciaux permettant de détecter le virus SARS-CoV-2 par RT-PCR.

Afin de prévenir des réactions croisées avec d'autres coronavirus (HCoV) ainsi que les dérivés génétiques potentielles du virus, au moins deux cibles moléculaires doivent être incluses dans le test.

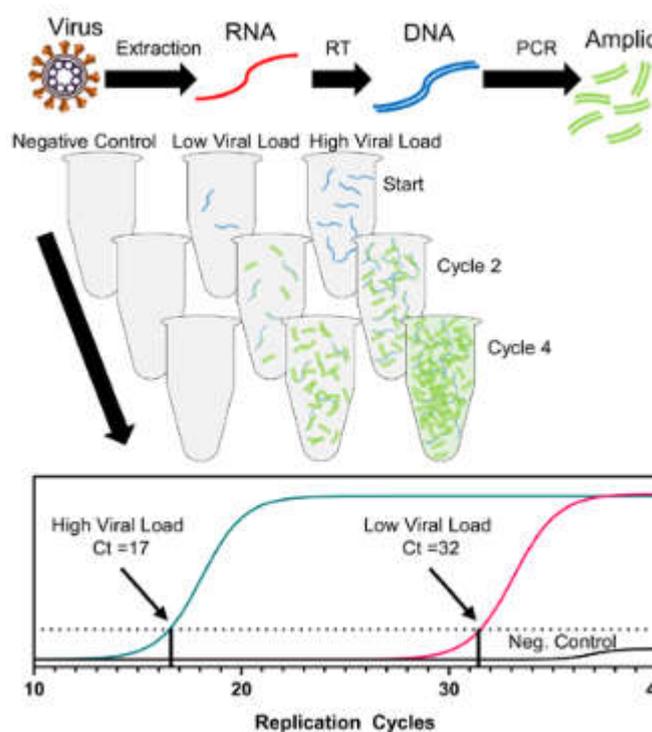
- Principe de la RT-PCR

La RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) en temps réel est le test qualitatif et quantitatif de diagnostic précoce.

Celle-ci consiste en une transcription de l'ARN viral par une enzyme (la transcriptase Inverse) en ADNc.

En utilisant l'ADNc retranscrit à partir de l'ARN viral extrait du virus, la qPCR réplique une région spécifique, ou amplicon, du génome viral (Figure 6). Grâce à l'utilisation de sondes fluorescentes et d'étapes de détection entre les cycles de réplication, la qPCR permet de quantifier la quantité d'ARN viral (charge virale) dans un échantillon. Comme l'ADN est synthétisé de manière exponentielle pendant la PCR, la fluorescence augmente également de manière exponentielle. L'instrument du thermocycleur indique un Ct ou Cycle Threshold (seuil de cycle), qui est le nombre de cycles de réplication nécessaires pour produire un signal fluorescent qui dépasse une ligne de base. Les échantillons qui contiennent une grande quantité initiale d'ARN viral nécessitent moins de cycles pour produire un signal fluorescent détectable (et ont donc un Ct plus faible).

Une RT-PCR positive reflète seulement la détection de l'ARN viral et n'indique pas forcément la présence du virus vivant [17]



**Figure 6 : Schéma de la RCPQ. (Haut) Le déroulement général de la RCPQ, de l'isolement du virion, de l'extraction de l'ARN (rouge), de la transcription inverse en ADN (bleu), et l'amplification des régions de l'ADN en amplicons (vert). (au centre) Simulation d'une réaction de RCPQ avec un contrôle négatif, un échantillon à faible teneur en virus et un échantillon à forte**

**teneur en virus, démontrant qu'à mesure que le nombre de cycles augmente, les différences entre les Le nombre de copies est exagéré de manière exponentielle. (En bas) Exemple d'un tracé graphique qPCR, l'échantillon à charge virale élevée (sarcelle) atteignant la valeur Ct seuil à cycle de réplication 17 (Ct = 17), la faible charge virale (rose) atteignant Ct au cycle 32 (Ct = 32), et l'échantillon de contrôle (noir) n'atteignant pas le seuil. [22]**

- Limites de la RT-PCR :

En plus, des limites de la RT-PCR citées dans le paragraphe tests moléculaires de la COVID-19, la négativité de la RT-PCR n'exclue pas l'infection par le SARS-CoV-2. La conduite à tenir est à prendre en fonction du contexte clinique et épidémiologique. En effet, des cas d'infection au SARS-CoV-2 avec des résultats RT-PCR négatifs contrastant avec des images radiologiques au scanner thoracique et un tableau évocateur, ont été rapportés [22].

Un résultat RT-PCR peut également être faussement positif pour des raisons suivantes :

- Un résultat de RT-PCR positif signe la présence de matériel génétique dans les prélèvements. Ce qui soulève des questions de réactivation, de la réinfection et de présence prolongée de fragments du génome viral après guérison (deux tests de RT-PCR négatives avec amélioration des signes cliniques).
- Des réactions croisées peuvent être observées avec d'autres coronavirus.

### E. Mise en culture du SARS-CoV-2 :

Compte tenu de ces limites, la RT-PCR reste la méthode de diagnostic privilégiée, car la culture virale est une opération qui nécessite un laboratoire de niveau de biosécurité 3 (BSL/3) pour cultiver le virus en toute sécurité.

L'isolement du SARS-CoV-2 en culture cellulaire n'est pas effectué de manière systématique à des fins de diagnostic.

La culture cellulaire est intéressante dans un laboratoire d'expertise pour obtenir des isolats à caractériser et soutenir le développement de vaccins et à des fins de recherche.

## F. Tests rapides à la recherche d'antigènes du SARS-CoV-2

Ces tests permettent de détecter des protéines spécifiques du virus (antigènes). Ils peuvent être réalisés sur des prélèvements d'origine pulmonaire et permettent le diagnostic précoce de la maladie en 15 à 30 minutes. Si l'antigène cible est présent en concentration suffisante dans l'échantillon, il se lie à des anticorps spécifiques fixés sur une bande de papier enfermée dans un boîtier en plastique et génère un signal visuellement détectable.

Plusieurs tests rapides de détection des antigènes ont été proposés, toutefois, la principale préoccupation dans le choix d'un test est le taux de faux négatifs qu'il génère. Le bon fonctionnement de ces tests dépend de plusieurs facteurs, notamment le temps écoulé depuis le début de la maladie, la concentration du virus dans l'échantillon, la qualité de l'échantillon prélevé sur une personne et la manière dont il est traité.

Bien que des tests à antigènes directs soient enregistrés par plusieurs autorités sanitaires, la sensibilité de ces tests est inférieure à celle de la RT-PCR.

En attendant une meilleure performance de ces tests et vu leur rapidité d'exécution, ils pourraient être utilisés chez les patients symptomatiques, lorsque la charge virale sera à son maximum.

## G. Gestion des déchets

Dans le cadre de la COVID-19, tous les déchets générés par la prise en charge des prélèvements respiratoires et de selles seront éliminés après un autoclavage (30 min à 121°C) avant de rejoindre le circuit classique des DASRI.

### ➤ Diagnostic indirect:

Le diagnostic indirect consiste en la recherche de stigmates microbiologiques de l'infection en dehors des constituants (antigène) du virus et/ou du virus lui-même, dans les matériaux biologiques du patient.

Il s'agit des anticorps dirigés contre un ou des composants du virus.

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme d'un patient qu'il ait été symptomatique ou non, et dirigés contre le SARS-CoV-2. Ils permettent de mesurer l'intensité et la durée de production des anticorps anti SARS-CoV-2.

## A. Apport au diagnostic et au programme de contrôle de la pandémie.

Ils peuvent être utilisés pour détecter une infection ancienne car les anticorps spécifiques du virus peuvent persister dans le sang pendant plusieurs semaines après le début des symptômes. Ils présentent un intérêt essentiel pour l'épidémiologie de la COVID-19. Ils permettent les diagnostics dits de rattrapage et la prévention de la circulation du virus dans les structures collectives fermées. Ils sont d'une importance capitale pour la détermination de la séroprévalence d'une population donnée et afin d'évaluer le taux d'immunité collective, reflet de la circulation du virus. Ils sont utilisés dans les enquêtes épidémiologiques (études de séroconversions). Ils permettent également d'identifier des donneurs de plasma potentiels hautement réactifs pour produire des sérums de convalescents à des fins thérapeutiques. Cependant la sensibilité et la spécificité limitées posent parfois des problèmes d'interprétations.

## B. Matériel biologique.

La recherche des anticorps est réalisée généralement à partir du sérum/plasma du sang prélevé du patient dans un tube adéquat (selon les recommandations du fabricant), par des techniques telles qu'ELISA et CLIA qui nécessitent un plateau technique.

Il existe des tests réalisés sur du sang total soit une goutte de sang déposée directement sur le dispositif de réactif (tests rapides) ou sur un buvard qui est envoyé à des laboratoires par voie postale afin de réaliser les tests.

## C. Nature des anticorps recherchés et protéines cibles du virus.

- Nature de anticorps.

Trois isotypes d'Ig sont recherchés : IgA, IgM et l'IgG [50-48]. Ils sont recherchés de façon séparées ou groupées (IgA/IgM/IgG) ou (IgM/IgG) selon les fabricants. On parle de d'Ig totales quand on cherche les Ig groupées

- Les antigènes ciblés : antigènes recombinants

La glycoprotéine S du virus qui assure la fixation et l'entrée dans la cellule constitue une cible clé pour la production des anticorps neutralisants de l'hôte. La protéine N fonctionne comme un antagoniste de l'interféron [51], et répresseur viral de l'ARN qui facilite la réplication virale et, est également une cible pour la production d'anticorps [23]. Les antigènes recombinants de la protéine S (rS) et de la protéine N (rN) sont les cibles de diagnostic appropriées pour détecter les immunoglobulines dirigées contre le SARS-CoV-2 [24].

Dans les tests sérologiques, les protéines utilisées pour détecter les IgM/IgG, sont la protéine S (Spicule), son domaine RBD et la protéine N (protéine de la Nucléocapside).

#### D. Cinétique des anticorps.

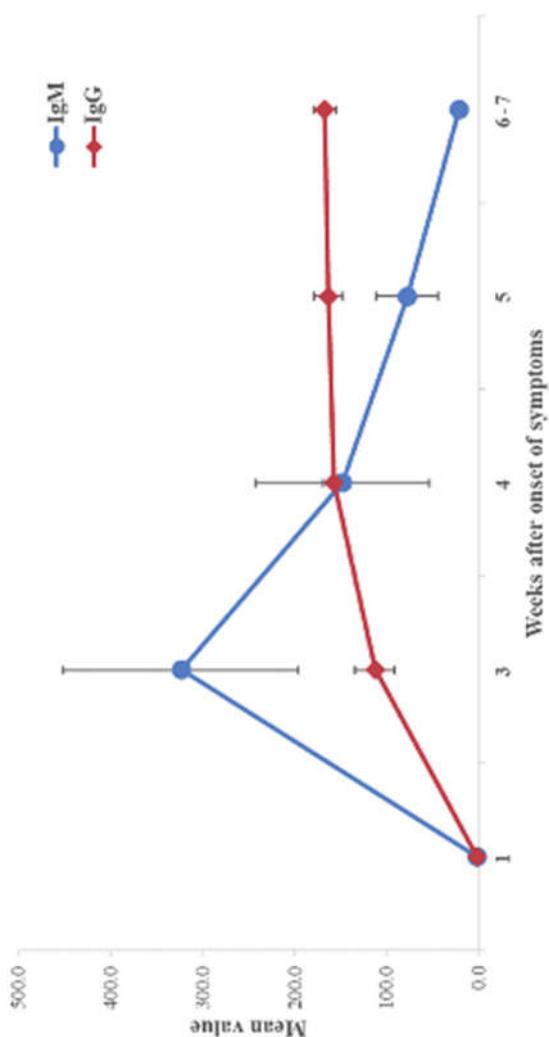
L'intensité de la réponse en anticorps anti SARS-CoV-2 dépend de plusieurs facteurs entre autres, l'âge, l'état nutritionnel, la gravité de la maladie [25].

La production d'anticorps chez les patients avec des formes sévères débute à partir du 5<sup>ème</sup> jour suivant l'apparition des symptômes avec une activité neutralisante à partir du 7-14<sup>ème</sup> jour [26].

Le taux des anticorps anti-SARS-CoV-2 varie en fonction des périodes de la maladie. Des études suggèrent que la majorité des patients symptomatiques pour la COVID-19 développent une réponse anticorps dans la deuxième semaine après le début de la maladie [17-27].

Les IgA anti-SARS-CoV-2 sont détectées plus précocement que les IgM [28]. La détection des IgM est une autre option pour le diagnostic de l'infection de la COVID-19. Il est admis que la présence des IgM est un indicateur important de l'infection récente.

Les IgG apparaissent peu après celle des IgM et persistent plus longtemps. La production des IgG survient légèrement après celle des IgM mais peut être généralement concomitante à cette dernière. Par la suite, les IgM commencent à baisser pour atteindre des taux très faibles et disparaissent vers la septième semaine, alors que les IgG persistent au-delà de la 7<sup>ème</sup> semaine (figure 7) [29].



**Fig 7: Evolution des taux d'anticorps IgM et IgG dirigés contre le SRAS-CoV-2 à partir du début des symptômes [29]**

Les anticorps anti-nucléocapside et des protéines Spike apparaissent entre 8 et 14<sup>ème</sup> jour après le début de la symptomatologie chez un sujet adulte immunocompétent. Afin de détecter un patient infecté Covid-19 au stade le plus précoce, la détection des anticorps anti-nucléocapside est plus sensible que celle des protéines Spike [30].

### E. Techniques de recherche des anticorps.

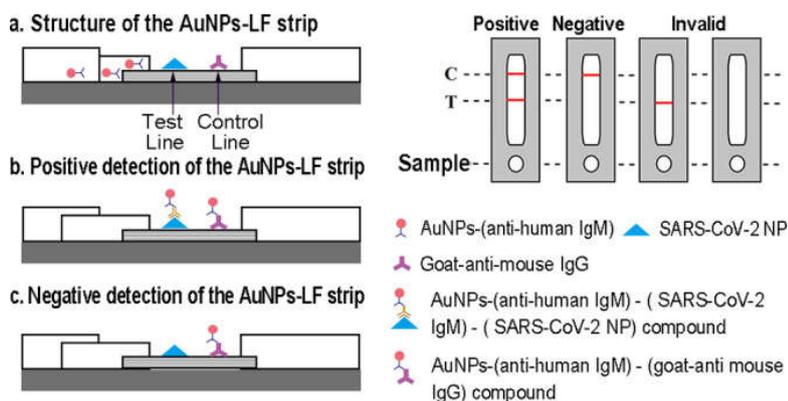
Les tests sérologiques anti- SARS-CoV-2 commercialisés et utilisés en pratique courante font appel principalement aux trois techniques suivantes : FL, ELISA et CLIA décrits ci-dessous :

- Détection rapide des anticorps anti-SARS-CoV-2 par test immunologique.

Différents laboratoires de recherche ont développé des tests immunologiques pour la détection qualitative rapide des anticorps anti-SARS-CoV-2 (IgM et IgG). Ce sont des tests unitaires d'usage simple qui ne nécessitent pas un plateau technique de laboratoire, ni de moyens de prélèvements (préleveur...) et qui peuvent être utilisés au lit du malade.

- ✓ Test immunochromatographique en Flux Latéral (FL) (test rapide)

Une méthode à flux latéral à base de nanoparticules d'or colloïdal (AuNP-LF) a été mise au point pour permettre un diagnostic rapide par la détection des IgM anti-SARS-CoV-2, grâce à la technique immunochromatographique. Sur une bandelette AuNP-LF, la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 est fixée sur une membrane analytique pour la capture des échantillons (IgM présents dans le sérum du patient) et des IgM antihumaines qui ont été conjuguées avec AuNP pour former le marqueur de détection (figure 8) [31].



**Fig 8 : Principe de la technique AuNP-LF [31]**

La sensibilité et la spécificité du test AuNP-LF (CGIA) ont été déterminées à 100 et 93,3 % respectivement.

L'avantage de ce test est l'obtention des résultats au bout de 15 minutes et nécessite 15 à 20µl de

sérum. Ce test est réalisé pour le diagnostic de premier recours, dans les hôpitaux, les laboratoires et en particulier dans les situations d'urgence où de nombreux échantillons doivent être testés à temps [31].

- Test Immuno-enzymatique (ELISA) :

Le test peut être qualitatif ou quantitatif. Il est qualitatif en détectant les Ig. Il est quantitatif en mesurant l'évolution des Ig chez une même personne à deux temps différents (séroconversion).

C'est une technique qui utilise des micropuits sur plaque pour détecter les anticorps. Les antigènes du virus sont immobilisés au fond des micropuits (figure 9). En contact avec des échantillons de patients contenant les anticorps anti-SARS-CoV-2, ces derniers vont se lier aux antigènes et constituer un complexe « antigène-anticorps » et peuvent être détectés par un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture colorimétrique.

Ce test qui présente l'avantage d'une méthode simple de laboratoire qui nécessite un équipement commun à tous les autres paramètres recherchés par techniques immuno-enzymatiques.

Elle est semi-manuelle ou automatisée, elle dure 04 heures.

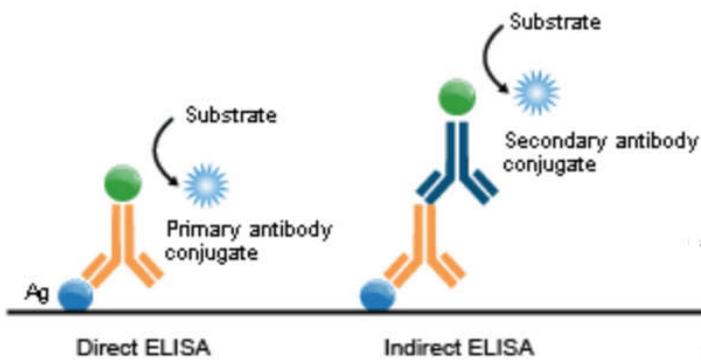


Figure 9 : Principe du dosage par ELISA pour la détection des anticorps

- Chimiluminescence ImmunoAssay (CLIA) :

Ce test entièrement automatisé. L'échantillon contenant les anticorps est mis en contact avec deux antigènes recombinés spécifiques du SARS-CoV-2, l'un biotinylé et le deuxième est marqué d'un complexe de ruthénium. Après incubation, un complexe sandwich se forme entre l'anticorps et les deux antigènes recombinés. L'addition de microparticules enrobées de streptavidine, après incubation, entraîne la formation d'un complexe qui se lie à la phase solide par l'interaction de la biotine et de la streptavidine. Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont capturées magnétiquement à la surface de l'électrode. Les substances non liées sont ensuite éliminées. L'application d'une tension à l'électrode induit alors une émission chimiluminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur (figure 10). Les résultats sont déterminés automatiquement par le logiciel en comparant les signaux d'électrochimiluminescence obtenus à partir du produit de la réaction entre l'échantillon avec le signal de la valeur limite précédemment obtenue par étalonnage. Le test a l'avantage d'être rapide (18 minutes).

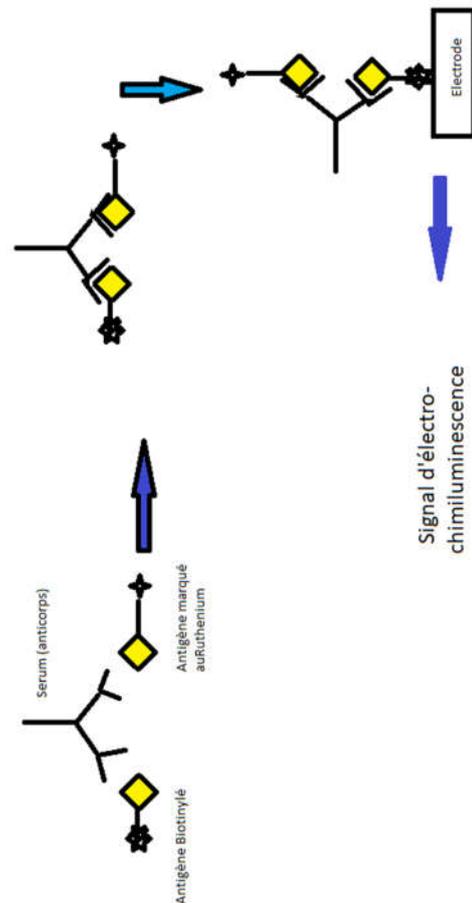


Figure 10 : Principe de la technique ECLIA

- Test de neutralisation

En plus de ces techniques de recherche des anticorps anti-SARS-CoV-2, il existe une technique spécifique à la recherche des anticorps neutralisants qui indiquent le caractère immunisant de l'infection COVID-19. Elle est réalisée dans des laboratoires spécialisés et exige des mesures de sécurité biologique strictes. Le test de neutralisation est un test sérologique qui mesure la capacité des anticorps d'un patient à neutraliser l'infection de cellules en culture par le SARS-CoV-2. Ce test est considéré comme le plus fiable pour l'évaluation des anticorps protecteurs. Des lignées de cultures cellulaires, en monocouches sont infectées par SARS-CoV-2. Des dilutions en séries de sérums de patients convalescents sont ajoutées. Après 3 à 5 jours d'incubation, l'effet cyto-pathogène est mesuré par examen microscopique.

Le titre d'anticorps neutralisants est égal à la plus forte dilution de sérum qui réduit l'activité du SARS-CoV-2.

Avantages : test robuste et reproductible, peut être appliqué pour détecter des anticorps neutralisant le SARS-CoV-2 dans les échantillons de plasma de patients en convalescence. Ce test n'est pas utilisé pour le diagnostic en routine au vu de la réglementation à l'accès de souches de SARS-CoV-2 vivantes.

#### F. Limites de la recherche des anticorps anti-SARS-CoV-2.

La recherche des anticorps anti- SARS-CoV-2 se trouve limitée par [27-32].

- ✓ Performances analytiques des tests (sensibilité, spécificité).
- ✓ Concordance avec la clinique : résultats à interpréter en fonction de la cinétique des immunoglobulines en particulier. Un résultat peut être faussement négatif, si le prélèvement est réalisé avant l'apparition des anticorps.
- ✓ Réactions croisées responsables à des réactions faussement positives. Elles sont dues aux faits suivants :
  - Réactions croisées avec les anticorps développés contre les quatre coronavirus circulants les plus fréquents :
    - ✓ Alpha- (NL63 et 229) coronavirus
    - ✓ Beta- (OC43 et KHU1) coronavirus
  - Forte présence des anticorps contre ces quatre coronavirus circulants les plus fréquents, dans la population d'adulte âgée de 50 ans et plus (prévalence supérieure à 90 %).
  - Existe une homologie (plus de 90 %) de la composition en acides aminés composants du virus SARS-CoV-2 et des autres coronavirus qui circulent fréquemment. Cependant, les réactions croisées dues à cette homologie d'acides aminés est réduite par le choix des anticorps à rechercher par les tests commercialisés. Il s'agit des anticorps qui ciblent les protéines NP (nucleocapside) et S1 (unité S1 de protéine spike). Ces deux protéines, ont de séquences d'acides aminés qui présentent moins de 30 % de similarité entre SARS-CoV-2 et des autres coronavirus qui circulent fréquemment [27].

- ✓ Certains patients atteints de l'infection COVID-19, ne développent pas ou peu d'anticorps contre SARS-CoV-2 est responsable de résultats faussement négatifs.
- ✓ Séroconversion tardive : il existe des individus qui présentent une séroconversion dans des délais plus longs
- ✓ Le statut immunosuppresseur du patient est à prendre en compte également lors de l'interprétation des résultats [27].

#### G. Performances des techniques de recherche des anticorps.

Depuis le début de l'année 2020, une centaine de tests de recherche des anticorps ont été développés et autorisés à être mis sur le marché.

Cependant, plusieurs études récentes d'évaluation des performances (sensibilité, spécificité) de ces tests de sérologie anti SARS-CoV-2 soulèvent des points critiques qui constituent des limites à leur utilisation en pratique. Les études d'évaluation sont de nature expérimentale et, des méta-analyses des données publiées corroborent et concluent sur les observations suivantes : [33-34-35-36]

- Hétérogénéité des performances des tests sérologiques.

L'hétérogénéité des performances était observée par la nature de la technique utilisée, par celle de l'isotype d'immunoglobuline, par le choix de la protéine ciblée, par la datation de la symptomatologie et par la sévérité clinique des patients testés.

- Risque de biais dans l'évaluation des performances des tests sérologiques réalisées lors de leur développement. (Les biais liés à la sélection des patients, du moment de prélèvement par rapport au début de l'infection, du standard de référence)

De ce fait, toutes ces études d'évaluation analytiques des tests sérologiques anti- SARS-CoV-2 recommandent d'utiliser avec **précaution** ces tests dans les décisions médicales et dans les études de surveillance épidémiologiques, jusqu'à ce que plus d'informations soient disponibles [37]. Une attention particulière sera donnée à **l'interprétation** des tests sérologiques qui

prendra en compte ses limites [38]. Car, d'autres études ont montré leur **utilité** dans la gestion des patients infectés COVID-19 durant et après le confinement. [39].

A titre indicatif, nous citons comme suit, les résultats de l'évaluation des performances des tests sérologiques anti- SARS-CoV-2 :

- L'étude Cochrane, portant sur l'évaluation des tests sérologiques Chimiluminescence Immuno Assays (CLIA), Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays (ELISA) et Colloidal Gold Immuno-chromatographic Assays (FL) a montré que :
  - La sensibilité des tests sérologiques était de 91,4 % à partir du 15<sup>ème</sup> jour après le début des symptômes, et elle atteint 96 % entre 21 et le 35<sup>ème</sup> jour.
  - La spécificité était de 98 %.

Pour les IgG/IgM, des études d'évaluations limitées ont montré que les méthodes CLIA (97,5 %) semblent plus sensibles que les méthodes ELISA (90, 7 %) ou CGIA (90,7 %). Cette différence était retrouvée pour les IgG, mais pas pour les IgM [36].

- L'évaluation de la « HAS » [40], sur la base de plusieurs études sur les tests sérologiques de type ELISA pour les IgM et IgG, montre les taux de sensibilité variant de 75 et 95 % ; et pour les tests rapides, ils variaient entre 36 et 100 %. Les taux de spécificité rapportés dans ces études étaient du même ordre entre les tests sérologiques de type ELISA (91,9 à 100 %) et les tests rapides (89 et 100 %).
- L'hétérogénéité a été observée dans une revue systématique regroupent 40 études avec 29 842 tests sérologiques utilisant les techniques ELISA, FL et CLIA dans une population où la prévalence de la maladie de la COVID-19 était < à 10 % (voir tableau 1) [41] :

Technique utilisée	Sensibilité	Spécificité
ELISA	84 %	98 %
FL	66 %	97 %
CLIA	96 %	98 %

**Tableau 1 : Performance des tests sérologiques de l'infection [41]**

## H. Interprétation des résultats de la recherche des anticorps.

L'interprétation des résultats des tests est fonction :

- Des indicateurs épidémiologiques

L'interprétation des résultats des tests est fonction de ses performances analytiques mais également à ses performances (capacités) à dépister de façon sensible et spécifique des patients infectés Covid-19 dans une communauté. Ce dernier point est exprimé par des indicateurs tels que les valeurs prédictives positives et négatives ainsi que le likelihood ratio [76]. Pour ce, les enquêtes épidémiologiques sont importantes afin de préciser la prévalence de l'infection COVID-19 dans une communauté et par conséquent les VPP et VPN des tests, une fois appliqués dans cette communauté.

L'interprétation des résultats de la recherche des anticorps anti-SARS-CoV-2 doit prendre en considération également plusieurs facteurs [15].

- Les limites des tests cités précédemment (Chapitre F)

### ➤ Place de la sérologie dans les programmes de contrôle de la pandémie.

La sérologie a toute sa place dans le programme de contrôle de l'infection Covid-19 :

#### Diagnostiquer.

- ✓ Tri rapide des individus symptomatiques dans une communauté :

Devant les difficultés d'accès au test moléculaire RT-PCR des prélèvements respiratoires, et d'autre part devant l'impérative nécessité d'identifier rapidement les cas afin de contenir la pandémie, R. W. Peeling et coll recommandent d'utiliser les tests rapides de sérologie [42]. Et, ce afin de trier rapidement parmi les patients symptomatiques ceux qui sont infectés par SARS-CoV-2 du reste. R. W. Peeling et coll suspectent le diagnostic d'infection COVID-19 devant la présence d'Ig M chez des patients symptomatiques et répondant à la définition d'un cas infecté. Vu la cinétique d'apparition des Ig,

cette approche est plus efficace entre 5-10 jours après le début des symptômes [42].

Les tests rapides permettent une accessibilité au test, bien que leur sensibilité soit moindre à d'autres techniques (ELISA, CLIA). Ils permettent une décentralisation et une proximité de la population [42].

A titre d'exemple, cette approche a été adoptée au Pérou pour ne pas surcharger son système de soins en connaissant en particulier sa capacité limitée en unités de soins intensifs et d'autre part, de ne pas rallonger les listes d'attente des tests moléculaires RT-PCR. Suite à la sollicitation d'un individu symptomatique, une équipe se déplace chez lui et réalise sur site un test rapide au patient et à son entourage (personnes-contacts). En cas de présence d'IgM et d'IgG, une conduite à tenir codifiée permet d'orienter le patient selon son état de gravité : ceux qui présentent un état clinique critique sont orientés vers les structures hospitalières tandis que ceux qui présentent une symptomatologie modérée sont mis en quarantaine. Et, toutes les personnes contacts bénéficient d'une sérologie par test rapide. En cas de résultat négatif, un prélèvement respiratoire est réalisé en vue d'un test moléculaire (RT-PCR) [42].

Un deuxième exemple est donné par la Chine, qui montre bien une meilleure sensibilité du système de détection des patients infectés COVID-19 parmi les patients symptomatiques, par la recherche des anticorps type IgM ou des anticorps totaux. [43].

- ✓ La sérologie est une technique complémentaire à celle de RT-PCR des prélèvements respiratoires, pour diagnostiquer des patients COVID-19 symptomatiques.

Dans ces conditions, des méthodes supplémentaires peuvent être très utiles pour assurer un diagnostic rapide des patients infectés COVID-19 symptomatiques chez qui la RT-PCR était négative :

Les anticorps commencent à être détectables dans la majorité des cas entre 5-7 jours après l'infection pour se prolonger dans le temps. Ce qui permet à la sérologie de détecter des patients au-delà de la période d'élimination du virus des voies respiratoires supérieures et de réaliser un

diagnostic tardif également, contrairement à la RT-PCR [31].

Pour améliorer la sensibilité du système de détection des patients infectés COVID-19, plusieurs auteurs se rejoignent pour recommander la combinaison de la sérologie à la RT-PCR pour diagnostiquer les patients symptomatiques COVID-19[27].

#### Les études de séroprévalence permettent de :

- ✓ D'évaluer réellement les indicateurs épidémiologiques, la distribution géographique de l'infection et d'en suivre l'évolution [27-42-44].

Indicateurs épidémiologiques dans une communauté (prévalence) qui influent sur la capacité du test à identifier un patient infecté COVID-19 parmi les autres infections respiratoires (en particulier VPP, VPN et likelihood ratio).

- ✓ De mesurer le niveau d'immunité collective dans une population ; c'est-à-dire la proportion de personnes ayant été suffisamment en contact avec le virus pour développer un niveau d'anticorps la protégeant contre une réinfection immédiate.
- ✓ D'évaluer au niveau de la population, l'efficacité des mesures préventives mises en œuvre dans une communauté afin de les ajuster (lever ou renforcer ou maintenir) selon les données épidémiologiques évaluées à partir des études de séroprévalence [42-44].

#### Traçage des personnes contacts d'un patient confirmé (RT-PCR) infecté par SARS-CoV-2.

L'identification des personnes contacts d'un patient infecté confirmé en vue de son isolement physique durant 14 jours (mise en quarantaine) pour casser la chaîne de transmission et lutter ainsi contre la dissémination du virus dans la communauté [42-44].

Cette stratégie de dépistage qui de plus est actif, adoptée par plusieurs pays de par le Monde dont Singapour, Taiwan, Chine, Corée du sud et Rwanda ont montré son efficacité à contenir l'infection [80]. Elle est appliquée dès le début de l'épidémie soit à la découverte de cas sporadiques ou de clusters ou lors de la phase

descendante de la courbe d'évolution du nombre de cas après le pic afin de limiter la dissémination du SARS-CoV-2 dans la communauté [42]. Elle est également utilisée après le déconfinement en tant que mesure de surveillance afin de prendre les mesures préventives adéquates à temps. L'organisation Mondiale de la Santé recommande vivement et depuis le début de la pandémie de tester, tester, tester [45].

L'expérience de Singapour souligne l'apport de la sérologie dans le dépistage actif de cas et de celui des cas-contacts dans la lutte contre la pandémie COVID-19 [46-47-48]. A Singapour, le dépistage actif des cas et des cas contacts est systématique devant tout cas d'infection COVID-19 dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques. La recherche moléculaire par RT-PCR est le test de confirmation de l'infection à la phase aiguë. La sérologie est effectuée chez tout individu qui serait suspecté suite à l'enquête épidémiologique, d'être un point commun/ou un nœud de transmission de l'infection COVID-19, bien qu'il soit guéri. La sérologie est effectuée par la méthode ELISA à la recherche des Ig G anti-SARS-CoV-2. Une deuxième méthode de sérologie est par la suite utilisée : celle de recherche des anticorps neutralisants [48].

C'est la sérologie positive d'un individu dont la RT-PCR est négative à deux reprises, qui a permis de réduire la vitesse de propagation du SARS-CoV-2 dans la communauté : cet individu est lié à trois clusters. Il n'a pu être identifié que par la présence de stigmates biologiques d'une infection COVID-19 passée mise en évidence par la sérologie [48].

Ainsi, cette approche d'utiliser la sérologie dans les enquêtes épidémiologiques pour rechercher des cas et des cas-contacts est avantageuse, dans la mesure où elle permet d'identifier des cas convalescents qui ont été asymptomatiques ou peu symptomatiques et, qui auraient pu ne pas être détectés par d'autres méthodes [48].

Vu les difficultés d'accès à la RT-PCR pour tous dans le Monde: la limitation de réalisation d'un grand nombre de RT-PCR et sa disponibilité dans toutes les régions, R. W. Peeling et coll recommandent d'utiliser les deux tests (RT-PCR et la sérologie) dans la recherche des cas et des cas-contacts, selon une stratégie autre que celle mise en œuvre par Singapour: la RT-PCR est réalisée chez les individus dont la sérologie anti-SARS-CoV-2 est négative. Et, ce afin de ne pas encombrer le peu de laboratoires qui effectuent la RT-PCR, tout en répondant aux questions du dépistage des cas et des cas-contacts [42].

### Statuer sur le caractère immunisant, par la recherche des anticorps neutralisants.

- ✓ D'identifier les patients qui ont un titre élevé d'anticorps et qui peuvent durant leur période de convalescence être des donneurs de plasma à visée thérapeutique [27-42-44].

Après avoir identifié le plasma des donneurs de sang convalescents suite à l'infection COVID-19 par méthode ELISA, une recherche des anticorps Ig G anti- SARS-CoV-2 neutralisants par technique spécifique est réalisée. Le titre de ces derniers doit être au moins de 1 :160 voire 1 :80 en cas d'absence de plasma pour être acceptable à une utilisation thérapeutique anti- SARS-CoV-2 [27].

### III Conclusions :

Le test diagnostique moléculaire, la RT-PCR, reste le « Gold standard » pour le diagnostic biologique, il permet la détection précoce de la COVID-19. La sérologie et les tests moléculaires sont tous deux importants dans les efforts actuels pour diagnostiquer, traiter et limiter la propagation du SARS-CoV-2.

Les tests sérologiques peuvent aider à diagnostiquer des infections aiguës tardive (RT-PCR négative ou non faite), ils sont importants pour diagnostiquer des infections guéries non diagnostiquées auparavant.

Les tests sérologiques ont leur place dans l'ajustement des programmes de prévention, notamment par la mesure périodique du niveau d'immunité collective contre le virus.

Vu la limite des tests sérologiques existant à l'heure actuelle, il est recommandé de les utiliser de façon complémentaire, voire selon un algorithme approprié selon les conditions locales.

Enfin les tests de neutralisation sont essentiels pour tester les donneurs de plasma potentiels comme options de traitement.

Tous les tests existants, doivent être optimisés pour donner des résultats précis et doivent être étendus pour répondre à la demande mondiale.

## IV Références

1. Lidia Morawskaa, Junji Caob. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* 2020 Jun; 139: 105730. Published online 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.envint.2020.105730.
2. Melika Lotfi, Michael R. Hamblin, and Nima Rezaei. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020 Sep; 508: 254–266. Published online 2020 May 29. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.044
3. Kwon S-Y, Kim E-J, Jung YS, Jang JS, Cho N-S. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* First published April 2, 2020. <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
4. Daolin Tang, Paul Comish, Rui Kang. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLOS Pathogens.* | <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536> May 22, 2020
5. V. Bonnya, 1, A. Maillardb, 1, C. Mousseauxc, 1, L. Plac, ais d, 1, Q. Richier. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne* 41 (2020) 375–389
6. Isabelle Tratner *MEDECINE/SCIENCES* 2003 ; 19 : 885-91. SRAS: Le virus.
7. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018;419:1–42.
8. Esteban Ortiz-Prado et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of SARS-CoV-2 virus and coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a comprehensive literature review. *Diagn microbiol Infect Dis.* 2020 sep ;98 (1) :115094. Published online 2020 May 30. Doi :10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
9. Guan W. -J., Ni Z. -Y., Hu Y., Liang W. -H., Ou C. -Q., He J. -X. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;19:1–2
10. IOANNIS KOKKINAKISa, KEVIN SELBY, BERNARD FAVRAT, BLAISE GENTON et JACQUES CORNUZ. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19 Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 : 699-701]
11. Chu, D. K. W., Pan, Y., Cheng, S. M. S., Hui, K. P. Y., Krishnan, P., Liu, Y., et al. (2020). Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem.* 66, 549–555. doi: 10.1093/clinchem/hvaa029.
12. Tahamtan A., Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2020;20 (5) :453–454. doi: 10.1080/14737159.2020.1757437],
13. Michael P. Motley, BS, [1] Elliott Bennett-Guerrero, MD, [2] Bettina C. Fries, MD, [3] and Eric D. Spitzer, MD, PhD Review of Viral Testing (Polymerase Chain Reaction) and Antibody/Serology Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 for the Intensivist. *Crit Care Explor.* 2020 Jun; 2 (6) : e0154. Published online 2020 Jun 15. doi: 10.1097/CCE.000000000000154
14. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26 (5) : p. 672-5.
15. Nandini Sethuraman, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah, Akihide Ryo. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* Published online May 6, 2020. <https://jamanetwork.com/ on 06/07/2020>
16. Weiss A, Jellingsoe M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systemic review. (Preprint) *Medrxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.05.21.20108605.
17. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Mueller M, Niemeyer D, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
18. CDC (2020). Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (accessed May 2020).
19. Note N°15, du 08 avril 2020 relative à la protection des personnels de santé face à l'infection COVID-19. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.
20. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus 2019-nCoV by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 25:2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045)
21. World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance: Laboratory Testing for 2019-nCoV in Humans. Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance> (accessed May 2020)
22. Lan Lan, MD; Dan Xu, MD; Guangming Ye, MD. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020;323 [15] :1502-1503. doi:10.1001/jama.2020.2783
23. Leung, D. T., Tam, F. C., Ma, C. H., Chan, P. K., Cheung, J. L., Niu, H., et al. (2004). Antibody response of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) targets the viral nucleocapsid. *J. Infect. Dis.* 190, 379–386. doi: 10.1086/422040
24. Roshan J. D'Cruz, Arthur W. Currier and Valerie B. Sampson Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) REVIEW published: 04 June 2020 doi: 10.3389/fcell.2020.00468
25. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies identifying coronavirus-associated illnesses. *Journal of medical virology.* <http://doi.org/10.1002/jmv.25715>
26. HAS « Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 » (1er Mai 2020)
27. Okba N. M. A, Muller M. A., Li W, Wang C, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medrxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1>
28. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. 2020. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? *J Clin Microbiol* 58:e00797-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00797-20>.
29. Xiao AT 20). (Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report) fig X Letter to the Editor / *Journal of Infection* 81 (2020) 147–178
30. Peter D Burbelo, Francis X Riedo, Chihiro Morishima and al. Sensitivity in Detection of Antibodies to Nucleocapsid and Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 222, Issue 2, 15 July 2020, Pages 206–213.
31. Chao Huang, Tian Wen, Feng-Juan Shi, Xiao-Yan Zeng, and Yong. Rapid Detection of IgM Antibodies against the SARS-CoV-2 Virus via Colloidal Gold Nanoparticle-Based Lateral-Flow Assay. <http://pubs.acs.org/journal/acsodf>. *ACS Omega* 2020, 5, 12550–12556
32. Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., et al. (2020). Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310. Online ahead of print
33. Jeffrey D. Whitman, Joseph Hiatt, Cody T. Mowery, . and al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assa. Version 2. *medRxiv.* Preprint. 2020 May 17. doi: 10.1101/2020.04.25.20074856,

34. Andrea P. Espejo, Yamac Akgun, Abdulaziz F. Al Mana, and al. Review of Current Advances in Serologic Testing for COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;XX:0–0,
35. Panagiota I. Kontou, Georgia G. Braliou, Niki L. Dimou and al. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics* 2020, 10, 319; doi:10.3390/diagnostics10050319,
36. Jonathan J Deeks, Jacqueline Dinnes, Yemisi Takwoingi and al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 25;6:CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652,
37. Andrea M. Lerner, Robert W. Eisinger, Douglas R and al. Lowy and al. Meeting Report The COVID-19 Serology Studies Workshop: Recommendations and Challenges. *Immunity* 53, July 14, 2020
38. William H Bermingham, Thomas Wilding, Sarah Beck and Aarnoud HuissoonD. SARS-CoV-2 serology: Test, test, test, but interpret with caution! *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul; 20 (4) : 365–368. doi: [10.7861/clinmed.2020-0170](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0170)
39. Nicola Sweeney, View Blair Merrick, Suzanne Pickering and al. Clinical utility of targeted SARS-CoV-2 serology testing to aid the diagnosis and management of suspected missed, late or post-COVID-19 infection syndromes: results from a pilot service. Pr review. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.10.20150540>,
40. HAS » Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID19 ». (14 mai 2020)
41. Mayara Lisboa Bastos, Gamuchirai Tavaziva, Syed Kunal Abidi and al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2020;370:m2516 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2516>.
42. Rosanna W Peeling, C. J Wedderburn, Patricia J Garcia, and al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *Lancet Infect Dis* 2020 Published Online July 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30517-X).
43. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; published online March 28. DOI:10.1093/cid/ciaa344.
44. Amy K Winter, Sonia T Hegde. The important role of serology for COVID-19 control. *The lancet*, Vol 20 July 2020, published online April 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30322-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30322-4) See Articles page 809,
45. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. March 16, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--16-march-2020> (accessed June 25, 2020
46. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395: 1039–46.,
47. Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *J Travel Med* 2020; 27: taaa039,
48. Yong SEF, Anderson DE, Wei WE, et al. Connecting clusters of COVID-19 : an epidemiological and serological investigation. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 809–15

## Organisation des laboratoires de microbiologie ou de biologie médicale dans la lutte contre la Covid-19

W. Amhis, S. Gourari, M. Tazir  
Université Alger 1, Faculté de Médecine  
w.amhis@univ-alger.dz  
wahiba\_amhis@hotmail.com

### Résumé

La pandémie COVID-19 dû au coronavirus SARS-CoV-2 qui a touché de plein fouet notre pays, a malheureusement mis à nu le retard sur le plan matériel (équipements) et réactifs (disponibilité) des laboratoires de microbiologie. Cela impacte par conséquent négativement la prise en charge des patients, sur le plan individuel dans le cadre du diagnostic microbiologique d'une infection bactérienne ou virale, ou collectif dans cas d'une épidémie dans une région ou dans tout un pays comme c'est le cas aujourd'hui en Algérie avec la pandémie COVID-19. La mise à niveau de ces laboratoires est urgente et constitue une condition sine qua non pour qu'ils puissent jouer leur rôle pleinement. La médecine moderne nécessite aujourd'hui des méthodes de diagnostic microbiologique rapide pour une prise en charge thérapeutique immédiate du patient, permettant la réduction de la durée du séjour à l'hôpital et du coût financier. La RT-PCR technique de biologie moléculaire, largement utilisée de nos jours, est un outil puissant qui permet de répondre à cette demande. Elle permet de poser le diagnostic étiologique des infections bactériennes ou virales en quelques heures (de 45 mn à 5 heures). Cependant ces techniques de biologie moléculaires exigent une organisation qui réponde aux normes de biosécurité sur le plan du locaux et de l'hygiène. Par ailleurs, le respect du sens de la circulation dans ces zones par le personnel, permet d'éviter tout risque de contamination du personnel par l'agent pathogène ou de l'environnement par l'acide nucléique ADN ou ARN extrait lors de la réalisation de la technique de RT-PCR aboutissant à de faux positifs. La pertinence des indications de la RT-PCR et de la sérologie de la COVID -19 établies grâce à un algorithme évite les prescriptions abusives et coûteuses de ces tests de diagnostic.

### Summary

The COVID-19 pandemic due to the SARS-CoV-2 Coronavirus which has hit our country hard, has unfortunately exposed the backlog in terms of material (equipments) and reagents (availability) of microbiology laboratories. This therefore negatively impacts the management of patients, individually in the context of the microbiological diagnosis of a bacterial or viral infection, or collectively in the event of an epidemic in a region or throughout a country as it is the case today in Algéria with the COVID-19 pandemic. The upgrading of these laboratories is urgent and is a sine qua non condition for them to be able to play their role fully. Modern medicine today requires rapid microbiological diagnostic methods for immediate therapeutic management of the patient, reducing the length of hospital stay and the financial cost. Molecular biology technical RT-PCR, widely used nowadays, is a powerful tool that meets this demand. It makes it possible to make the etiological diagnosis of bacterial or viral infections in a few hours (from 45 minutes to 5 hours). However, these molecular biology techniques require an organization that meets local biosafety and hygiene standards. In addition, respect for the direction of circulation in these areas by the personnel makes it possible to avoid any risk of contamination of the personnel by the pathogen or of the environment by the DNA or RNA nucleic acid extracted during the realization of the RT-PCR technique, resulting in false positives. The relevance of the indications of the RT-PCR and the serology of COVID -19 established thanks to an algorithm avoids the abusive and costly prescriptions of these diagnostic tests.

**Mots clés :** Coronavirus SARS-CoV-2, pandémie, laboratoire de Microbiologie, RT-PCR, sérologie.

**Keywords :** Coronavirus SARS-CoV-2, pandemic, Microbiology laboratory, RT-PCR, serology.

## I Introduction

Le diagnostic virologique ou de certitude de la COVID-19, maladie émergente due au coronavirus SARS-CoV-2, déclarée le 31 Décembre 2019 à Wuhan (Chine) est basé sur la RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) considérée comme « la technique gold standard ». C'est ainsi que l'OMS ne prend en considération dans leur déclaration des contaminations, de populations dans le monde, que celles qui sont basées uniquement sur cette technique. En Algérie, les premières RT-PCR ont été réalisées en Février 2020 par l'Institut Pasteur d'Alger, annexe de Sidi Fredj, qui abrite le service de « référence de la grippe et des virus respiratoires » [1] Ce service est le premier à avoir eu accès aux réactifs pour effectuer ce test (premier cas diagnostiqué positif le 25 février 2020, un italien rentré de Lombardie, région qui était déjà en pleine épidémie). A partir d'avril 2020 et sous la pression des demandes de RT-PCR émanant des différentes structures de santé publiques du pays, le ministère de la santé a décidé de décentraliser le diagnostic de la COVID-19 à tous les laboratoires de microbiologie et laboratoires centraux équipés. Ces laboratoires se sont retrouvés, par conséquent, au cœur de la lutte contre la pandémie COVID-19. Tout patient symptomatique suspect et/ou probable d'être contaminé par ce virus, bénéficie de ce test. Cette technique de biologie moléculaire a cependant ses exigences, et ne peut être réalisée que dans des laboratoires de microbiologie ou biologie médicale répondant aux normes de biosécurité, et ayant des moyens humains et matériels spécifiques et d'une haute technicité. La technique de RT-PCR permet de poser le diagnostic de certitude en quelques heures (1h30mn à 5h). Cette démarche impacte positivement la prise en charge thérapeutique, la mise en place de mesures préventives telles que confinement, port de masque, hygiène des mains et distanciation physique et par conséquent contribue à l'efficacité de la lutte contre l'épidémie.

## II Type de laboratoire de microbiologie ou de biologie médicale

### ☞ Structure

La technique de RT-PCR classique ou manuelle, est une technique de biologie moléculaire qui nécessite un espace bien défini, qui doit impérativement être réparti en 3 zones ou salles indépendantes, correspondants aux différentes étapes de l'analyse de biologie moléculaire. Ces zones séparées qui se définissent comme suit : zone d'extraction des acides nucléiques, zone de préparation du mix (mélange des enzymes, des amorces, des sondes, et des bases d'acide nucléique), et zone d'amplification et d'interprétation des résultats, permettent d'éviter tout risque de contamination des salles par les extraits d'acides nucléiques amplifiés, source de faux positifs [2]

Une 4ème zone (SAS) doit être dédiée à l'habillage de l'opérateur avec un équipement de protection individuel (EPI). Par ailleurs, seul le personnel autorisé du laboratoire peut pénétrer dans ces salles. La circulation dans cette zone doit respecter la marche en avant pour éviter le risque de contamination par le virus infectieux. C'est ainsi que le personnel doit emprunter une sortie de la salle d'extraction dédiée pour le déshabillage.

Les POCT (point of care testing) moléculaires sont des formats portables de RT-PCR où le processus complet est automatisé (extraction, mix et amplification). Ces tests de PCR nécessitent cependant un Poste de Sécurité Microbiologique de type 2 (PSM2), sous lequel l'échantillon biologique est prélevé et inoculé dans la cassette de réaction. Cette automatisation a permis de limiter le nombre de zones nécessaires, à une seule salle. Elle a rendu la technique plus accessible aux laboratoires publics ou privés ne disposant pas d'espace important et de grands moyens.



**Photo N° 1 : Automate de PCR en temps réel (GENEXPERT). Laboratoire de Microbiologie. CHU Mustapha**

### 🔗 Moyens matériels

La manipulation d'échantillons contenant le SARS-CoV-2, doit se dérouler sous un PSM2 qui est une enceinte ventilée à pression négative destinée à confiner des aérosols susceptibles de contenir des agents biologiques pathogènes et protéger le manipulateur (voies respiratoires, yeux, visage) [2] et l'environnement. [3] Il existe plusieurs types de PSM (de I à IV) Celui exigé pour la RT-PCR est de type II.

Selon la technique RT-PCR choisie, le laboratoire doit acquérir des équipements, allant d'un simple automate POCT à un ensemble d'appareils (automates d'extraction, thermocycleurs...)



**Photo N°2 PSM2 (Poste de sécurité Microbiologique. Laboratoire de Microbiologie CHU. Mustapha**

### 🔗 Ressource Humaine

Le diagnostic de la COVID-19 par RT-PCR est un acte médical, que seuls les médecins ou pharmaciens spécialistes en microbiologie ou en biologie clinique sont habilités à réaliser. Les équipes que ces derniers dirigent sont constituées généralement de techniciens de laboratoire et de biologistes en sciences fondamentales. Une formation dans un laboratoire où cette technique est réalisée ou au laboratoire de référence de la grippe et des virus respiratoires de l'Institut Pasteur de Sidi Fredj est un pré-requis, car la technique manuelle elle-même et son interprétation sont délicates. [4] Après la décentralisation du test en avril 2020, les annexes de l'IPA ainsi que les laboratoires de biologie médicale de certains CHU, et EPH ont démarré le diagnostic virologique. Des universités de sciences, possédant une plateforme de biologie moléculaire, ont également participé au diagnostic virologique, en collaboration avec des microbiologistes médicaux comme l'Université de Tizi Ouzou et du CHU Mohamed Nédir. Ce type de collaboration, où il y a mutualisation des moyens matériels et humains permettant de répondre à une urgence sanitaire nationale, est naturellement à encourager. Malheureusement durant cette pandémie nous avons assisté à des dépassements regrettables, de la part de certains spécialistes universitaires qui ne disposaient pas des compétences nécessaires en biologie médicale.

### 🔗 Hygiène et sécurité

La place de l'hygiène et de la sécurité est très importante dans un laboratoire manipulant des échantillons potentiellement infectieux. Eviter tout risque de contamination par ce virus hautement pathogène doit être une priorité tout le long du processus, du prélèvement jusqu'à la réalisation de la RT-PCR. Le personnel du corps médical, devant effectuer le prélèvement doit porter un EPI. Le prélèvement une fois effectué doit être transporté dans un double ou triple emballage vers le laboratoire. Des protocoles, doivent être rédigés par l'équipe, affichés et appliqués par cette même équipe, après formation de tous ses membres. Ces protocoles portent sur l'habillement (port des Equipements de Protection Individuelle ou EPI : charlotte, masque FFP2, surblouse, gants) et le déshabillage, sur les procédures de désinfection systématique de toutes les surfaces

de l'environnement, du matériel médical et hotte avec un désinfectant actif sur les virus à la fin de la procédure et sur le respect du circuit des déchets [5] Des check listes permettant un contrôle quotidien de toutes ces actions doivent être affichées également au niveau des différentes zones [6] [7] Toujours dans le cadre de la biosécurité, l'utilisation d'automates d'extraction des acides nucléiques, réduisant le risque de contamination et permettant l'extraction des acides nucléiques en dehors des PSM2 est à recommander.



**Photo N°3 Pipetage des prélèvements sous PSM2. Manipulatrice portant une EPI. Laboratoire de Microbiologie. CHU Mustapha**

### III Place du laboratoire de microbiologie dans la lutte contre la COVID-19

#### ☞ Diagnostic virologique de la COVID-19

Le diagnostic de certitude se base sur la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR ou des antigènes viraux par test immunologique à partir d'un prélèvement respiratoire (nasopharyngé essentiellement) et sur la mise en évidence dans le sang des anticorps IgM et IgG produits suite à l'infection par le virus SARS-CoV-2

#### ➤ Principe de la RT-PCR

La RT-PCR ou PCR en temps réel est depuis son invention, devenue la technique la plus utilisée

pour la détection des acides nucléiques ADN et ARN [8] Cette technique de biologie moléculaire permet l'identification d'un agent pathogène après extraction et amplification d'une séquence nucléotidique qui lui est spécifique en un grand nombre de copies. L'intérêt majeur de cette technique est de pouvoir identifier à partir d'un prélèvement, un agent pathogène même si sa concentration y est très faible (théoriquement une copie unique d'une séquence particulière d'acide nucléique est suffisante, pour être spécifiquement amplifiée et détectée.) [8] Cette technique est également indiquée pour identifier des agents pathogènes non cultivable ou de culture difficile. C'est le cas d'un grand nombre d'infections bactériennes comme la tuberculose extra-pulmonaire, et ou d'infections virales comme les méningites. La PCR en temps réel est un outil puissant qui permet une duplication exponentielle des fragments d'acide nucléique et leur quantification. En effet, Il existe une relation mathématique entre la quantité initiale de la séquence cible et la quantité du produit amplifié à n'importe quel cycle d'amplification, ce qui rend la technique fiable. Différentes techniques de PCR existent aujourd'hui sur le marché algérien, de la classique ou manuelle qui dure 4 à 5h à l'automatisée qui dure entre 45 mn et 2h. Ces dernières trouvent leur place dans le diagnostic rapide et dans le cadre de l'urgence.

#### ➤ Recherche d'antigènes viraux:

Des tests immunologiques permettant la détection d'antigènes viraux spécifiques sur le même prélèvement que celui destiné à la RT-PCR (écouvillonnage nasopharyngé), signent la présence d'une infection en cours lorsqu'ils sont positifs. Les résultats sont obtenus rapidement, en 15 mn environ. Ces tests sont cependant moins sensibles que la PCR bien que leur spécificité puisse atteindre les 100 %, comme c'est le cas avec certaines trousse autorisées par la FDA. La sensibilité peut être améliorée si le test est effectué au début de l'infection, période durant laquelle la charge virale est élevée. Enfin, ces tests sont moins coûteux que la PCR. [9]

## ➤ Sérologie

Ce test sanguin se base sur la mise en évidence des anticorps IgM et IgG. Un grand nombre de techniques ont été commercialisées, les premiers tests rapides non homologués par l'OMS [10] ont été cependant utilisés, beaucoup plus pour répondre à une inquiétude des soignants que pour poser un diagnostic de COVID-19. Aujourd'hui, des tests Elisa et de chimiluminescence, techniques automatisées ou manuelles, ont une sensibilité et une spécificité beaucoup plus élevées. Certaines atteignant les 100 %, et ayant obtenu une autorisation par la FDA sont utilisés par les laboratoires publics et privés en Algérie [11] Ces tests ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes, car ces anticorps ne sont détectés qu'à partir du 7<sup>ème</sup> jour du début de l'infection. Cela étant, une sérologie positive est une preuve que le sujet a été infecté par le virus SARS-CoV-2. La présence de ces anticorps ne permet pas d'affirmer que ces anticorps confèrent une immunité protectrice, ni de dire que le patient n'est plus porteur de virus donc qu'il n'est plus contagieux.

Ces tests sérologiques présentent une autre insuffisance : ils ne détectent pas la présence des IgA, qui peuvent être les seuls anticorps produits par le patient.

## 🔗 Stratégie diagnostique

La stratégie du diagnostic de la COVID-19 dans notre pays est définie par les différentes instructions élaborées par le comité scientifique de suivi de la pandémie COVID-19, installé dès le début de la pandémie au niveau du ministère de la santé. Les établissements de santé, prenant en charge les patients COVID-19 et à qui sont adressées ces instructions sont tenus de les appliquer immédiatement.

## ➤ Indications de la RT-PCR (Fig-1)

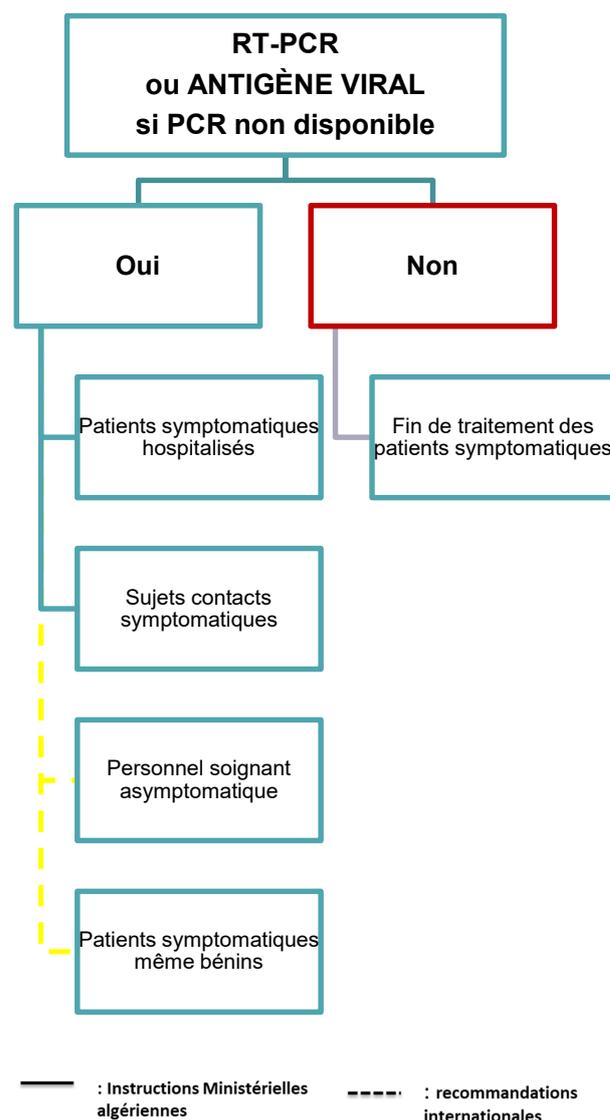


Fig1 : RT-PCR

## Diagnostic de certitude de la COVID-19

L'instruction n° 09/DGSSRH du 16 avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du COVID-19 précise que le diagnostic de la COVID-19 repose sur un faisceau d'arguments, basés sur des critères épidémiologiques, cliniques, et biologiques auxquels s'associent un critère radiologique (scannographique) et la RT-PCR qui est le seul critère qui permette de poser le diagnostic étiologique ou de certitude [12] Elle est indiquée chez toute personne suspecte de COVID-19 (sujet présentant une symptomatologie)

### Suivi des sujets contacts :

L'instruction N°13 du 08 juin 2020, relative aux modalités de suivi et de prise en charge des sujets contacts de cas COVID-19, rappelle la définition du sujet contact et définit les modalités de recherche active et systématique de ces sujets par les équipes des SEMEP territorialement compétents. Ces équipes sont chargées avec le soutien des services compétents des collectivités locales d'identifier les cas contacts, de leur faire appliquer les mesures de prévention et de ne tester par RT-PCR que les cas contacts symptomatiques identifiés pendant la période de confinement de 14 jours. [13]

### Suivi des patients COVID-19 :

Notion de guérison. La RT-PCR n'est plus exigée à la fin du traitement pour déclarer la guérison. L'instruction N°17 du 10 juin 2020 relative à l'actualisation de la prise en charge de COVID-19 [14] est venue annuler les précédentes Instructions, la N°9/DGSSRH du 16 avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du COVID-19 [15], la N°20 /DGPPS du 5 Mai 2020 relative à l'actualisation de la définition des cas COVID-19 [16], et la N°9/DGPPS du 19 Mai 2020 relative à l'actualisation des critères de guérison d'un cas COVID-19 [17]. Cette décision a été prise, suite aux observations en pratique et aux nombreuses publications, portant sur la persistance de la positivité de la RT-PCR, chez des malades COVID-19 traités et ayant présenté une amélioration clinique. En effet, les résultats des travaux comme ceux de Sheng Zhang [18], qui a évalué sur 70 patients atteints de formes bénignes ou modérés COVID-19, le temps de conversion de l'acide nucléique du SARS CoV-2 (période de la date de l'apparition des symptômes au 1<sup>er</sup> test négatif de RT-PCR), ont montré que 21, 4 % avaient eu une conversion positive de l'acide nucléique détecté par RT-PCR après deux résultats consécutifs négatifs. Ceci pouvant en fait être lié à des RT-PCR faussement négatives et une prolongation de la conversion de l'acide nucléique. Un patient dans cette étude a eu un résultat de RT-PCR positif 45 jours après le début de ses signes. Kelvin Kai-Wang [19] qui a suivi 30 patients, a également rapporté le cas d'un patient chez qui l'ARN a été détecté 25 jours après le début des symptômes. Ces traces de virus détectées par RT-PCR ne sont pas corrélées

nécessairement avec la capacité de transmission du virus.

### ➤ Indications de la sérologie:

(Fig-2) Selon les nombreuses données de la littérature, HAS [20], OMS [10], PAHO [21], l'intérêt de la sérologie à l'échelle individuelle reste très limité, même si l'instruction N°9/DGSSRH du 16 avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique de la COVID-19 (1) la recommande comme aide au diagnostic de la COVID-19 chez des sujets présentant des signes cliniques depuis plus de 7 jours et dont la RT-PCR revient négative. La difficulté réside dans l'interprétation des résultats de cette sérologie, car dans le cas où elle est positive c'est-à-dire présence des anticorps IgM et IgG, cela ne signifie pas que le patient est immunisé, ou qu'il n'est pas contagieux. Par contre à l'échelle collective, elle permet de connaître l'importance de la circulation du virus dans la population ou séroprévalence. Cet indicateur pertinent et important permet au comité scientifique de suivi de la pandémie de décider de la stratégie de lutte contre la pandémie à adopter, chez le personnel soignant, personnel d'entreprise, etc.

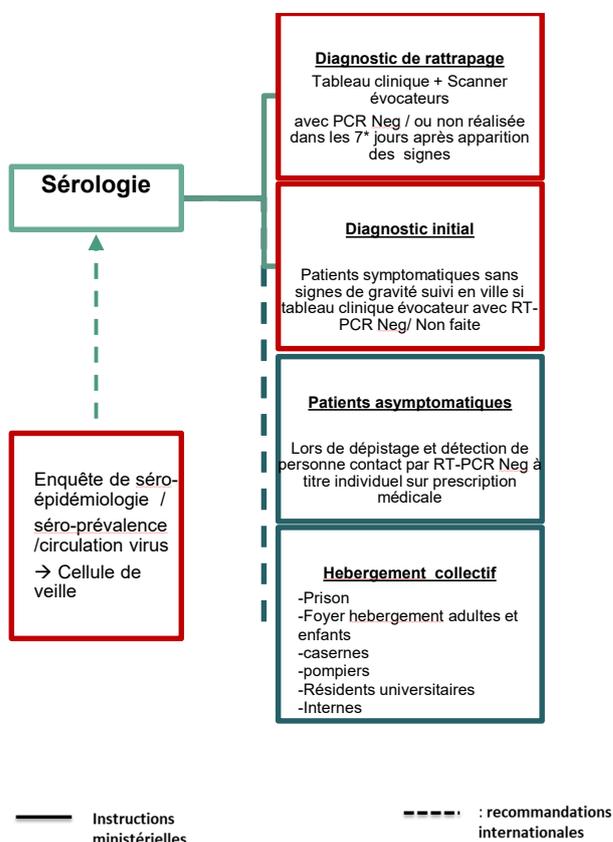
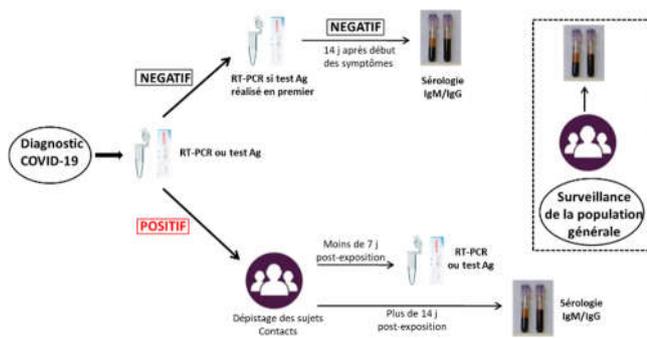


Fig 2 : Sérologie

### ➤ Algorithme (Fig-3)



**Fig 3 : Proposition d'algorithme pour l'utilisation des tests virologiques (adapté d'AFRICA CDC et FIND)**

## IV Conclusion :

La pandémie à Coronavirus SARS-CoV-2 qui sévit actuellement dans notre pays a mis en exergue l'importance des laboratoires de biologie médicale en général et de microbiologie en particulier, des structures de santé publiques ou privées. Leur rôle central dans le diagnostic rapide et la riposte contre tout risque d'épidémie bactérienne ou virale n'est plus à démontrer. Cette pandémie a permis de mettre à nu la situation difficile dans laquelle ces laboratoires se débattent. Leur mise à niveau est aujourd'hui plus qu'urgente, sur le plan matériel (équipement, réactif), humain (niveau de compétences de tous les intervenants) organisationnel, que ces laboratoires, qui sont partie prenante dans cette lutte, puissent remplir de façon efficace leurs missions. Il y va clairement de la sécurité sanitaire du pays.

## V Bibliographie

1. Le laboratoire, au cœur de la réponse de la COVID-19. 26 Mars 2020. OMS Algérie
2. INRS-Conception des laboratoires d'analyses biologiques. ED. 999. Avril 2007
3. INRS-Le stockage des produits chimiques au laboratoire. Aide mémoire technique. Mai 2019
4. Loi n°18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet relative à la santé
5. Directives nationales relatives à l'hygiène de l'environnement dans les établissements de santé publics et privés. Ed. 2015
6. Dépistage en laboratoire des cas suspects d'infection humaine par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). Lignes directrices provisoires. 17 Janvier 2020
7. Ki Ho Hong, Sang Won Lee, Taek Soo Kim and Coll. Guidelines for laboratory diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. Annales of laboratory Medicine. 2020, 40: 351-360

8. Elyse Poitras et Alain Houde. La PCR en temps réel : principes et applications. Reviews in biology and biotechnology. Vol. 2, N°2. December 2020. pp 2-11
9. Using Antigen Tests. CDC, August 2020
10. Advice on the use of point of care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific brief. 8 Avril 2020. WHO
11. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>.
12. Instruction N°09/DGSSRH du 16 Avril 2020 relative à la démarche diagnostic et thérapeutique du COVID-19
13. Instruction N°13 du 08 Juin 2020, relative aux modalités de suivi et de prise en charge des sujets contacts de cas COVID-19
14. Instruction N°17 du 10 juin 2020 relative à l'actualisation de la prise en charge COVID-19
15. Instruction N°09/DGSSRH du 16 avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique de COVID-19
16. Note N°20 DGPPS du 05 Mai 2020 relative à l'actualisation de la définition des cas COVID-19
17. Instruction N°9/DGPPD du 19 Mai 2020 relative à l'actualisation des critères de guérison
18. Sheng Zhang- False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19 : Rather than recurrence. 10. 1002/jmv. 25855
19. Kelvin Kai-Wang To; Owen Tak-Yin Tsang and coll. Temporal profile of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. www. thelancet. com/infection. Published online March 23, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099 \[20\] 30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099[20]30196-1)
20. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. HAS. Validé par le collège le 1er MAI 2020
21. Interpretation of laboratory results for COVID-19. Diagnosis. PAHO-WHO. May 06 2020

## COVID-19 adulte : Approche diagnostique

S. Taright-Mahi, A. Benkacimi, B. Larbani  
 Université Alger 1, Faculté de Médecine  
 s.taright@univ-alger.dz  
 tarightsamya@yahoo.fr

### Résumé

La maladie COVID-19 est déconcertante aussi bien du point de vue de sa pathogénie que de sa présentation clinique. Elle peut revêtir plusieurs tableaux cliniques mais ce qui la caractérise est la grande variabilité d'un malade à un autre et même chez un même malade. Cette variabilité est liée aux phénomènes complexes physiopathologiques survenant au cours de cette maladie. Décrite comme une affection respiratoire, elle est en fait la résultante de phénomènes complexes aboutissant à l'hypothèse finale d'une maladie endothéliale.

La meilleure connaissance des bouleversements physiopathologiques liés au SARS-CoV-2 a permis non seulement de mieux comprendre les différentes présentations cliniques, radiologiques et biologiques mais également de mieux appréhender le diagnostic. La PCR représente l'examen clé du diagnostic mais il peut ne pas être contributif, en l'absence de symptomatologie ou dans les formes pauci symptomatiques ou au début du processus ou même à un stade avancé.

C'est dire que le diagnostic de COVID-19 représente un véritable défi pour les médecins.

### Summary

The COVID-19 disease is puzzling both from the point of view of its pathogenesis and its clinical presentation. It can take on several clinical pictures but what characterizes it is the great variability from one patient to another and even within the same patient. This variability is linked to the complex physiopathological phenomena occurring during this disease. Described as a respiratory condition, it is in fact the result of complex phenomena leading to the final hypothesis of endothelial disease. Better knowledge of the physiopathological upheavals linked to SarsCov2 has not only made it possible to better understand the different clinical, radiological and biological presentations but also to better understand the diagnosis. PCR represents the key diagnostic examination but it may not be contributory, in the absence of symptoms or in the less symptomatic forms or at the beginning of the process or even at an advanced stage. In other words, the diagnosis of COVID-19 is a real challenge for doctors.

**Mots clé :** COVID-19, manifestations cliniques, biologie, imagerie, diagnostic, sévérité

**Keywords :** COVID-19, Clinical manifestations, biologie, imaging, diagnosis, severity

Les connaissances relatives à la nouvelle maladie COVID-19, acquises en un temps limité ont permis de mieux comprendre les manifestations cliniques, radiologiques et biologiques du fait d'un meilleur discernement des

phénomènes physiopathologiques survenant au cours de la COVID-19.

Décrite comme une infection virale à tropisme respiratoire, l'apparition des différentes manifestations a d'emblée signé son caractère multi systémique.

Schématiquement, l'infection évolue en trois phases, allant de la pénétration du virus dans la cavité nasale, puis la migration vers les voies respiratoires inférieures et enfin la diffusion vers les autres organes. Ces trois phases se distinguent par la présence du virus au cours des deux premières phases, une mise en jeu du système immunitaire progressive avec pour témoin des taux élevés de cytokines circulantes puis une régression de la réponse immunitaire, sans qu'elle soit complètement expliquée par les phénomènes d'échappement immunitaires.

Au cours de ces trois phases, la symptomatologie est essentiellement représentée par la fièvre, la toux, l'expectoration, quand la dyspnée s'installe elle témoigne de la sévérité de l'atteinte. [1]

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient environ huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une

Défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire. [1]

La COVID-19, est caractérisée par la sévérité par rapport aux autres infections virales. L'hypoxie se traduit par la dyspnée, chute de la SpO<sub>2</sub>, à l'imagerie des lésions infiltratives étendues.

Les sujets âgés sont particulièrement exposés du fait d'une baisse de la réponse immunitaire sans possibilité de réparation de l'épithélium, et de la baisse de la clairance mucociliaire qui facilite l'atteinte de la zone d'échanges par le virus.

Ces différentes caractéristiques expliquent en particulier la vulnérabilité de certaines catégories de patients comme les patients âgés, ceux porteurs de comorbidités.

A l'évidence, cette affection ne peut être expliquée par la seule atteinte de l'appareil respiratoire, l'atteinte multi systémique, le caractère inflammatoire objectivé par la tempête a fait émettre l'hypothèse qu'en fin de la COVID-19 serait une maladie de l'endothélium. [2]

La dynamique de l'évolution de la maladie impose par ailleurs une vigilance afin d'identifier les formes sévères source de morbi-mortalité importante pour le patient à l'échelle individuel mais également pour les systèmes de santé à l'échelle collective.

En effet, cette pandémie a ébranlé les systèmes de santé dits développés dans le monde et a mis en exergue des défaillances qui ont exacerbé les méfaits.

Si la situation impose des mesures rapides, elles se doivent d'être appliquées dans une démarche de qualité afin d'assurer la sécurité des malades mais également de permettre une utilisation rationnelle des moyens de diagnostic et de traitement.

De nombreuses questions sont posées : existe-il un profil type de patients, quels sont les patients à risque ? Quels sont les symptômes et quel est leur apport pour le diagnostic ? Quels sont les stigmates biologiques et leur apport ? Quelle place pour l'imagerie ? Comment établir le diagnostic ? Quels sont les différentes formes cliniques ?

## I Quels sont les facteurs de risque ?

Deux catégories de facteurs de risque ont été identifiées, celles liées à l'environnement, aux conditions socio-économiques, à l'ethnie et celles liées aux caractéristiques du patient.

### 👉 Facteurs liés à l'environnement

La différence de prévalence entre les pays ne peut pas être expliquée par la structure de la population en termes de tranches d'âge.

Des facteurs liés à l'environnement comme la pollution atmosphérique, la densité de population, la cohabitation transgénérationnelle, comme en Italie, les expositions professionnelles notamment en milieu de soins, les difficultés d'accès aux soins et d'application des gestes barrières ont été identifiés comme de potentiels facteurs de risque. [3]

## Facteurs liés aux conditions socio-économiques

La maîtrise des maladies infectieuses s'appuie non seulement sur la mise en place de programmes de vaccinations, de dépistage et de traitements précoces mais également de conditions permettant une accessibilité aux soins et aux moyens nécessaires à l'application des mesures de prévention.

L'exposition au virus lors de contact, dans les circonstances professionnelles (milieu de soin), ou en milieu fermé ou dans des conditions de vie ou la promiscuité est inévitable représente pour le SARSCoV2 des conditions idéales de propagation.

Les affections entraînant une perturbation de l'immunité soit du fait de leur caractère propre ou des traitements administrés sont autant de circonstances qui facilitent cette transmission.

Les malades porteurs de comorbidités représentent actuellement un réel fardeau pour tous les pays, y compris pour ceux à faible revenu et constituent donc une source potentielle de cas covid19.

L'application des gestes barrières est liée :

- ✓ A l'accessibilité matérielle aux mesures de protection comme les masques, l'eau et les produits de désinfection
- ✓ Au risque de contamination pour les personnes vivant dans des logements surpeuplés, collectifs, en établissements fermés, les personnes sans domicile fixe.
- ✓ A l'adoption de comportements adéquats, malheureusement très inégalement adoptés dans la population.

Pour les pays à faible revenu, la conjonction de ces trois éléments (la difficulté d'accès aux moyens de protection, la promiscuité, l'absence d'adoption de comportements adéquats) aggrave le fardeau lié au COVID-19. [4]

La simulation d'une épidémie en République Démocratique du Congo (RDC) ou 200 tests de dépistage étaient réalisés par jour à la mi-avril, et disposant de 5 respirateurs) illustre cette situation. En effet sur la base d'un modèle épidémiologique

structuré par âge, et sur la base d'un nombre de reproduction de 2,72, les sujets de moins de vingt ans représenteraient 56,1 % des cas d'infections simulées et les plus de 50 ans 87,8 % des décès. La forte prévalence des comorbidités en RDC, comme c'est le cas en Afrique, pourrait encore impacter de façon négative cet état de fait... [5]

## Facteurs liés à l'individu

Ce sont ceux en rapport avec l'âge, l'ethnie, la présence de comorbidités, le tabagisme.

### Âge

Selon les premières publications Chinoises puis des autres régions dans le monde la Covid19 est une affection qui touche toutes les catégories d'âge avec des particularités :

- ✓ Atteinte préférentielle des adultes, les moyennes d'âge rapportés varient selon les études 47 (35-58), à 51 (43-60) et 56 (46-67) [6, 7, 8] Cette distribution peut être expliquée par le fait que les premières séries ont concerné des patients hospitalisés donc graves. Au Kuwait les sujets sont relativement plus jeunes, en rapport probablement avec le fait que 41 % des malades étaient asymptomatiques [9]
- ✓ Des sujets âgés plus vulnérables avec un risque de mortalité plus élevé par rapport aux autres tranches d'âge. La reconnaissance comme facteur de risque de l'âge avancé est un élément décisionnel en matière d'intensification thérapeutique, les comorbidités et l'immunosénescence liée à la vieillesse sont autant de signes de gravité.
- ✓ Peu d'enfants concernés par cette affection : Ainsi parmi 44,762 cas confirmés en Chine seulement 416 (1 %) et 549 (1 %) sont âgés de moins de 10 et 10-19 ans. [7]. Aux USA sur 32,437 tests positifs, 168 (0.5 %) et 425 (1.3 %) sont âgés de 0-4 et de 5-17 ans âge. [10].

Toutes les catégories d'âge peuvent être touchées, avec une susceptibilité plus grande chez les personnes âgées et celles souffrant de maladies pré existantes, quel que soit l'âge

## Sexe

Le lien entre sexe et risque de COVID-19 est difficile à établir. Dans les premières publications la COVID-19 semblait toucher plus les hommes que les femmes. [6, 7, 8]

La comparaison de la sévérité et la mortalité entre les hommes et les femmes grâce à l'analyse de cas de trois études différentes (une série de 43 cas hospitalisés, une des 37 premiers décès dus au Covid-19 survenus en Chine et 1019 survivants, une série de 524 cas de SARS dont 137 décès publiés en 2003 à Pékin en Chine),

Confirme l'absence de différence entre les hommes et les femmes en termes de prévalence, de fréquence de symptômes mais les hommes semblent présenter des formes plus sévères avec un risque de mortalité plus élevé par rapport aux femmes. [11]

Cette même tendance est retrouvée dans l'analyse d'autres données. [12]

Les différences observées sont de deux types :

- En termes de sévérité, les hommes présenteraient plus de formes sévères et donc de mauvais pronostic et une mortalité plus élevée. Ces formes sévères peuvent être en rapport avec une proportion de tabagiques, d'alcooliques plus importante et donc de risque de maladies non transmissibles en rapport avec ces deux facteurs plus importants. Cette différence pourrait également trouver une explication liée à une origine hormonale.
- En termes de conséquences socio-économiques, de violences conjugales, de précarité d'emploi, les femmes représentent une catégorie vulnérable de ce point de vue.

Ces résultats doivent cependant être confortés par d'autres études avec l'analyse des facteurs déterminants liés aux modifications hormonales comme la grossesse, la ménopause, traitements contraceptifs et hormonaux administrés dans le cadre du traitement de la stérilité, des antécédents de cancer du sein, de la prostate.

## Ethnie

Par rapport à l'ethnie, la comparaison des hospitalisations et décès, de 50592 patients recrutés au cours de la période de pandémie et au cours de la même période une année auparavant dans le Bronx aux Etats Unis a conclu à une mortalité plus élevée chez les noirs partiellement expliquée par l'âge, les comorbidités [13]

L'analyse d'une cohorte de 11210 patients COVID-19, admis dans 12 hôpitaux Américains dans le but d'évaluer l'association entre ethnie et les décès a permis de mettre en évidence une disproportion de cas entre les malades de peau noire et ceux de peau blanche. Les patients de peau noire sont plus jeunes, plus souvent de sexe féminin et un index de comorbidité plus élevé. La mortalité hospitalière entre les deux ethnies n'est pas différente. [14]

## Comorbidités

Comme pour les autres infections respiratoires et autres infections sévères le rôle prépondérant des comorbidités en tant que facteur de risque et de mauvais pronostic a été mis en exergue. Globalement 25 % et jusqu'à 60 à 90 % des patients hospitalisés ont des comorbidités. Elles sont représentées par l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, le diabète les maladies respiratoires chroniques, du foie et des reins. [6, 7, 8]

Leur identification permet de sélectionner les patients à risque potentiel de décès.

Les personnes âgées représentent la catégorie de la population la plus atteinte mais les jeunes porteurs de tares sont à risque égal.

Ce rôle prépondérant des comorbidités comme facteur de risque est bien mis en évidence par l'analyse d'une cohorte de jeunes âgés de 18 à 34 ans a mis en exergue la survenue de complications et de décès liée à la présence de comorbidités, Les principales sont l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète. [15]

## Le tabagisme

Fléau de santé public, est reconnu comme facteur de risque et potentiellement de mauvais pronostic au cours des infections respiratoires basses et la tuberculose. Les fumeurs représentent donc une population vulnérable. Ce rôle négatif a déjà été mis en exergue au cours de l'infection MERS-CoV : plus de formes sévères, plus de mortalité chez les fumeurs.

L'analyse des résultats de cinq études a permis de calculer le risque de présenter des signes sévères qui est 1,4 RR (95 % CI : 0,98-2,00), 2,4 d'être admis en soins intensifs, nécessite de ventilation mécanique et de décès (RR 2,4, 95 % CI :1,43-4,04). [16]

## II Manifestations cliniques

Il est clairement établi que la COVID19 affecte le système immunitaire. Quand les capacités de réponse de l'hôte sont dépassées ou la multiplication virale atteint les poumons les conséquences sont la pneumonie ou une réponse multi systémique en rapport avec la tempête de cytokines, qui survient quelques jours après l'infection par le SARS CoV2. Ce phénomène est rapporté dans plusieurs autres infections virales et contribue à la pathogénie et à la sévérité des infections virales aigues.

Lors de la première phase la réponse immune permet l'élimination du virus et limite la progression. En cas d'atteinte de la réponse immunitaire la progression est inévitable avec une inflammation pulmonaire et constitue la principale cause de complications respiratoires potentiellement mortelles.

Comme les autres virus de la famille des coronavirus, le SARS CoV2 a une expression essentiellement respiratoire et digestive mais d'autres manifestations ont été signalées témoignant de l'atteinte multi systémique. Il s'agit de signes neurosensitifs, cutanés, ophtalmologiques.

Les manifestations cliniques en rapport avec la COVID-19 peuvent être classées en deux groupes :

- Celles contributives à la sélection des patients suspects de COVID-19, bien qu'une forte proportion soit asymptomatique.
- Celles en rapport avec les complications et d'un apport certain pour l'évaluation de la sévérité ou gravité.

Ces symptômes sont caractérisés par :

- ✓ Leur caractère peu spécifique
- ✓ Leur grande variabilité en rapport avec l'atteinte multi systémique
- ✓ Les signes peuvent être groupés ou isolés rendant la démarche diagnostique complexe comme par exemple devant des signes digestifs isolés.
- ✓ Leur variabilité dans le temps chez un même malade en termes d'intensité.

### ☞ Manifestations générales

La fièvre est rapportée comme l'un des symptômes les plus fréquents, sa fréquence varie de 43, 8 % à l'admission à 88, 7 % durant l'hospitalisation. [6, 7, 8]

Elle peut être absente au début de la maladie et apparaître dans un second temps [9]

La fatigue est variable en intensité d'un malade à un autre, et dans le temps chez un même malade. L'intensité peut être telle qu'elle limite la moindre activité, allant jusqu'au confinement du malade au lit, décrite alors comme une sensation de faiblesse très intense. C'est l'un des symptômes qui persiste le plus fréquemment en phase de post-COVID.

Elle peut s'accompagner de myalgies également d'intensité variable. La perte de l'appétit associée à l'amaigrissement est également signalée.

### ☞ Manifestations respiratoires

La toux sèche ou productive, peut être d'emblée présente sous forme de quelques accès de toux sèche ou se manifester dans un second temps.

La dyspnée signe le passage à une phase sévère de la maladie, selon les séries. Elle est d'intensité variable, peut être en rapport avec l'atteinte

respiratoire et/ou témoigne d'une embolie pulmonaire. [6, 7, 8]

La dyspnée au cours de la COVID-19 mérite une attention particulière. Elle témoigne de la détérioration de l'état du patient et survient en général 8 à 14 jours après le début des symptômes. Certains patients peuvent s'aggraver soudainement, y compris des sujets jeunes ou sans comorbidités. Cette détérioration brutale sans signes annonciateurs, a des caractères similaires à ceux observés au cours de l'hypoxie à haute altitude. L'hypoxie avec hypocapnie n'est pas génératrice de sensation de difficultés respiratoires. Quelques fois certains patients peuvent avoir des difficultés d'élocution, mais pas tous. Cette dyspnée diffère de celle des pneumonies bactériennes ou de l'œdème pulmonaire qui elle est plus présente en termes de manifestations cliniques. L'auscultation pulmonaire est souvent sans anomalies, la fonction cardiaque normale malgré une hypoxie sévère. Cette éventualité doit être prise en compte chez les malades reçus en consultation, ou hospitalisés et est difficilement appréciable chez ceux contactés par téléphone ou même par visio consultation. La mesure de la fréquence respiratoire et de la  $spO_2$  doit être établie chez tout patient pris en charge pour COVID-19 quelles que soient les modalités de prise en charge. [17]

Ces signes respiratoires sont associés à des degrés différents à des signes généraux.

### L'imagerie

Au cours des pneumonies hors covid-19, il n'a jamais été établi de lien entre les présentations radio-cliniques et l'agent causal. Il est admis que la traduction radiologique peut être commune à différents agents, mêmes si certains ont quelques spécificités comme par exemple le *staphylocoque* caractérisé par la variabilité des images chez un même malade et dans le temps, ou des images hydroaériques avec zones de nécrose observées au cours du *KlebsiellaPneumoniae*.

Les pneumonies d'origine virale ont le plus souvent une traduction interstitielle.

Pour la COVID-19, la place de la radiographie standard du thorax et de la tomodensitométrie (TDM) a été clairement établie. Le rôle de la TDM

en tant que moyen de détection et d'évaluation de la gravité des cas a été d'emblée rapporté.

Les indications établies : seuls les patients symptomatiques avec signes respiratoires ou atteinte sévère doivent bénéficier d'un examen TDM du thorax. Cet examen ne peut constituer un moyen de dépistage, donc les sujets asymptomatiques ou contacts ne devraient pas en bénéficier. [18, 19]

Les principales lésions sont le verre dépoli, les condensations constituent la principale traduction de l'atteinte du parenchyme pulmonaire à l'imagerie. Seules les condensations sont faciles à diagnostiquer par la Radio thorax Standard.

Cet examen ne constitue pas un examen fiable pour le diagnostic, il peut être intéressant pour le suivi en réanimation.

La TDM permet une analyse qualitative et quantitative.

Qualitative, par la mise en évidence des lésions évocatrices de COVID-19 :

- Lésions évidentes : verre dépoli en plage (parfois nodulaire) +/- condensation, bilatérale, périphérique sous pleurale, prédominant en postérieur et aux bases.
- Lésions probables : verre dépoli associées ou non à une condensation de disposition autre que typique (exemple centrale, antérieure)
- Lésions peu probables : condensation pure, cavitation, micronodules bronchiolaires, adénopathies (sauf surinfection) et toute lésion autre que celles décrites au-dessus

Quantitative, puisqu'elle mesure l'étendue des lésions :

- ✓ <10 %
- ✓ 10-25 %
- ✓ 25-50 %
- ✓ 50-75 %
- ✓ >75 %

## Manifestations extra-respiratoires

La fièvre, la toux, l'expectoration et la dyspnée sont les premiers et plus fréquents symptômes rapportés mais des manifestations extra respiratoires existent et doivent être connues des cliniciens et interprétées en fonction du contexte général ou elles surviennent. Elles concernent tous les appareils : digestif, hématologique, neurologique, rénal, cutané, ophtalmologique. [20, 21]

## Manifestations hématologiques

La lymphopénie retrouvée chez environ 67 à 90 % des patients atteints de covid-19 est un marqueur de la perturbation de l'immunité cellulaire et un facteur pronostic. La neutropénie, bien que moins fréquente est un facteur pronostic négatif

Il est également rapporté une baisse des CD4-T et des CD8-T dans les formes sévères.

Le taux de Ddimères, élevé chez environ 46 % des patients hospitalisés, est corrélé avec le risque de mortalité. Il témoigne du fait que la COVID-19 est une coagulopathie ; une activation partielle du temps de prothrombine et du taux de plaquettes dans le premier stade de la maladie peuvent également être observés.

De nombreuses études ont rapporté la fréquence d'événements thromboemboliques chez les patients hospitalisés pour covid-19, comparativement à ceux admis durant la même période au cours de l'année 2019, et parfois même chez des patients correctement antis coagulés. [20]

La CRP est un élément intéressant, corrélé au degré de sévérité.

## Manifestations cardiovasculaires

Elles sont fréquentes, de mécanisme complexe en rapport avec l'agression virale, l'hypoxémie, l'état hémodynamique instable et l'hypo perfusion qui aggrave l'inflammation systémique et la dérégulation des récepteurs ACE2.

Elles sont nombreuses : ischémie myocardique, arythmie, fibrillation et flutter, tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, prolongation du QT (en dehors de toute thérapeutique), torsades de pointes, arrêt cardiaque, myocardite, arythmie, cardiomyopathie bi ventriculaire, insuffisance cardiaque droite ou gauche, choc car diogénique.

Les bio marqueurs cardiaques sont élevés chez environ 20 à 30 % des patients hospitalisés, avec un plus fort taux chez les malades avec maladies cardiovasculaires préexistantes, jusqu'à 55 %. Un taux de troponines élevé est en général associé aux formes sévères.

Les patients avec manifestations cardiaques sont des sujets à haut risque, nécessitant une ventilation mécanique le plus souvent. [20, 21]

## Manifestations rénales

L'insuffisance rénale aiguë est une complication rapportée chez 0, 5 à 29 % en chine diagnostiquée du 7 au 14ème jour, jusqu'à 37 % aux USA dont 1/3 diagnostiqué au cours des premières 24 heures, 14 % des patients ont nécessité une dialyse. Elle concerne surtout les patients présentant une forme critique de la maladie. Des transplantations rénales ont même été effectuées chez 31 % des 257 patients admis à New York. [20]

L'hématurie existe chez environ 50 % des malades et la protéinurie chez 87 % chez ceux en état critique.

Des anomalies de l'ionogramme sont également notées : hyperkaliémie, acidose associée au renouvellement cellulaire même chez les patients sans IRA.

Les patients en Insuffisance Rénale terminale ou greffés du rein représentent également une catégorie à risque de covid19 avec une mortalité élevée. [21]

## Manifestations digestives

### Gastro-intestinales

Cette atteinte est liée à la présence en nombre important de récepteurs ACE2 au niveau des

glandes gastriques, de l'épithélium duodéal et rectal.

L'incidence de ces manifestations est estimée entre 12 et 61 % selon les études. Elles sont à l'origine d'une prolongation de la maladie.

La fréquence globale des symptômes gastro-intestinaux est de 17, 6 % (12, 3-24, 5 %, 95 %CI), plus fréquents dans les formes sévères que non sévères. [22]

Dans une métaanalyse de 29 études, la majorité chinoise, les symptômes rapportés sont : anorexie (21 %), nausées et/ou vomissements (7 %), diarrhée (9 %), douleurs abdominales (3 %) [20]

D'autres études ont révélé des fréquences différentes.

Les saignements gastro-intestinaux semblent moins fréquents malgré la présence de risque d'hémorragie comme la ventilation mécanique, prolongée, une thrombocytopenie ou une anti coagulation systémique [20]

A noter que la présence de signes digestifs augmente les chances d'isolement du virus, jusqu'à 70 %.

Il a également été noté la persistance du virus dans les selles chez les patients traités par corticoïdes (au moins 20 jours), par rapport à ceux non traités par corticoïdes (11 jours,  $p < 0,001$ ).

Ces formes avec signes digestifs doivent être reconnues, prendre en compte leur éventuel effet pronostic négatif et l'évolution de la sécrétion virale au cours de ces formes avec possible transmission orofécale. [22]

### ☞ Manifestations hépatobiliaires

Elles sont le témoin d'une atteinte sévère, en rapport avec une atteinte directe du foie par le virus. Jusqu'à 14 à 53 % des patients présentent une atteinte hépatique, caractérisée par une élévation des aminotransférases qui restent néanmoins moins de cinq fois supérieures à la normale.

Les hépatites aiguës sévères sont rares.

Un taux de bilirubine élevé à l'admission témoigne de la gravité de la maladie et d'une tendance de progression vers la gravité. [20, 22]

### ☞ Manifestations endocriniennes

Les patients diabétiques, et/ou obèses sont susceptibles de présenter des formes sévères lorsqu'ils sont atteints par le SARS CoV2. Le CDC des Etats Unis, rapporte que 24 % des patients hospitalisés et 32 % de ceux admis en soins intensifs ont un diabète, 46 % de 257 patients sont obèses.

L'hyperglycémie, une cétose, des anomalies du glucose sont autant de complications liées au diabète signalées chez les patients admis pour COVID-19.

6, 4 % d'une cohorte de 658 malades COVID-19 en Chine ont présenté une cétose en l'absence de fièvre ou de diarrhée, parmi eux 64 % n'étaient pas connus diabétiques. [21]

### ☞ Manifestations neurologiques

L'atteinte du système nerveux est liée à la présence de récepteurs ACE2 au niveau du système nerveux et du muscle squelettique, en plus de celle liée à l'atteinte infectieuse directe, l'hypoxie et les conséquences de la réponse immunitaire.

36 % des patients d'une série de 214 patients COVID-19 sévères ont présenté des manifestations nerveuses.

Certains peuvent être qualifiés de bénins comme les céphalées, étourdissement, anosmie, agueusie.

Des formes, plus rares surviennent au cours des formes sévères, une encéphalopathie nécrosante aigue, un accident vasculaire cérébral, une confusion, une altération de la conscience, une poly neuropathie inflammatoire démyélinisante (Syndrome de Guillain Barré), des crises d'épilepsie.

Des cas de syndrome de Guillain Barre ont été rapportés dans des séries italiennes apparus 5 à 10 jours après le début des symptômes avec comme présentation initiale une faiblesse des

membres inférieurs, des paresthésies et ataxie. [20, 21]

### ☞ Troubles de l'olfaction et du goût

Ces troubles sont reconnus comme pouvant survenir au cours de toute infection virale.

L'existence de récepteurs ACE2 au niveau de la muqueuse buccale expliquant cette atteinte par le SARS-CoV-2.

Dans une large étude européenne relative aux cas légers et modérés, on a noté 85, 6 % de troubles olfactifs et 88, 8 % de troubles gustatifs.

L'anosmie est le symptôme le plus fréquent suivi de l'hyposmie. [21]

### ☞ Manifestations ophtalmologiques

Des récepteurs ACE2 ont été détectés au niveau de la rétine, de la choroïde et l'épithélium conjonctival.

Les symptômes oculaires sont rares, le plus souvent œil rouge, sensation de corps étranger, conjonctivite. [21]

### ☞ Manifestations dermatologiques

Elles font partie des manifestations atypiques et ont été notés chez 20 % d'une cohorte italienne de patients hospitalisés. Elles sont survenues d'emblée ou dans un second temps, sans corrélation avec la sévérité de la maladie dans cette série.

Une éruption érythémateuse, de l'urticaire et des vésicules de type varicelle, lésions acro-cutanées, lésions maculopapuleuses, éruptions cutanées exanthématiques et des pétéchies sont les manifestations rapportées. [20, 21]

## III Approche diagnostique

Toutes les formes de COVID-19 doivent être identifiées :

- Les bénignes, pauci symptomatiques, asymptomatiques du fait de leur rôle dans la transmission donc la perpétuation de la maladie. Ces patients doivent être isolés ;
- Les formes modérées à sévères du fait de la nécessité d'hospitalisation.

La clinique permet de sélectionner les cas suspects. Les symptômes sont peu spécifiques et multiples. Cette démarche est d'autant plus difficile que la COVID-19 a un tropisme respiratoire et digestif comme d'autres virus y compris les coronavirus influenza, parainfluenza, Virus Respiratoire Syncytial, adénovirus, rhinovirus etc.

Deux faits importants à signaler :

- La coïnfection avec d'autres virus est possible en particulier avec H1N1, H3N2, Rhinovirus et virus syncytial
- La co-infection bactérienne semble moins fréquente. [23]

Concernant les pneumonies bactériennes, on note des similarités avec celles à mycoplasme et Chlamydiae. Celles de certaines maladies auto-immunes comme au cours des vascularites, de la dermatomyosite peuvent également prêter à confusion. [23]

La principale difficulté à laquelle sont confrontés les médecins de premier recours est l'identification de cas suspects sur la base d'une symptomatologie non spécifique.

La modélisation mathématique de bases de données de patients de différentes affections virales (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS, influenzae) a permis de conclure que :

- Quatre symptômes ont été identifiés comme étant les plus fréquents : la fièvre, la toux, les nausées/vomissements, la diarrhée.
- L'analyse de leur survenue dans le temps est intéressante puisqu'elle diffère en fonction du virus en cause :
- Pour la COVID-19, le SARS CoV et le MERS la fièvre est le premier symptôme

à apparaître alors que pour la grippe c'est la toux.

- Pour le MERS-CoV et le SARS début par symptômes digestifs nausées/vomissement puis diarrhée, puis toux suivie de la fièvre [24]

Les auteurs proposent d'utiliser la fièvre comme élément de discrimination entre la grippe et la covid-19.

Pour la COVID-19 la séquence d'apparition est indépendante du degré de sévérité. Mais si la diarrhée apparaît en premier elle témoigne de la sévérité de l'atteinte objectivée par des pneumonies sévères chez ce type de patients. [24]

L'anosmie et l'agueusie ont suscité un grand engouement quand ces deux signes ont été signalés comme signes cliniques du COVID-19. L'analyse de bases de données d'une application de deux populations de Grande-Bretagne et des USA a permis de confirmer la nécessité de les ajouter comme des signes de repérage. [25]

Ces deux types d'approche riches certes en enseignement nécessitent d'être confirmées par d'autres analyses. Elles devraient permettre de mettre à la disposition des cliniciens de première ligne des instruments simples de repérage précoce des cas.

Comme observé lors des infections sévères, notamment respiratoires, les personnes âgées ou avec un déficit immunitaire peuvent présenter des formes atypiques avec parfois l'absence de contexte fébrile, une fatigue intense, des troubles cognitifs, perte ou diminution de l'autonomie, de l'appétit et de la diarrhée, parfois un tableau de délire.

Afin de dépister les cas précocement l'OMS a proposé de retenir les éléments suivants comme possibles cas de COVID-19 :[26]

- Situations cliniques évocatrices
  - Fièvre, toux, dyspnée
  - Détresse respiratoire sévère sans cause identifiée
  - Dans les situations de pays à faible revenu, priorité est donnée

aux formes nécessitant une hospitalisation et protection maximale des catégories vulnérables (maladies chroniques, âge supérieur à 65 ans)

- Existence d'un lien épidémiologique
  - Contact d'un cas confirmé, y compris milieu de soins (contact de 2 m, au cours d'un temps donné sans protection ou contact direct avec les sécrétions sans protection
  - Résidence ou voyage en zone d'endémie
  - Exposition éventuelle ou potentielle ou séjour dans une zone où des cas COVID-19 ont été diagnostiqués

La RT-PCR est l'examen clé pour établir le diagnostic de certitude, mais ce test peut être négatif dans environ 30 % des cas.

Avant d'écarter le diagnostic de COVID-19 en cas de négativité, il paraît important de considérer deux points :

- Possibilité d'un prélèvement de mauvaise qualité
- Test fait à une phase trop précoce ou le plus souvent lors de la phase inflammatoire durant laquelle le virus a disparu

Compte tenu des difficultés de réalisation des tests PCR en rapport avec l'indisponibilité des kits l'absence de moyens diagnostics et la nécessité d'établir un diagnostic rapide même pour les formes peu sévères la question posée est dans quelle mesure, l'imagerie et la biologie peuvent pallier cette insuffisance.

La TDM thoracique est un examen sensible mais peu spécifique et ne suffit pas à elle seule pour établir le diagnostic. Ce dernier doit être porté en intégrant l'ensemble des données cliniques et mêmes biologiques. Examen non recommandé chez les sujets contacts ou asymptomatiques, il ne peut être utilisé comme moyen de dépistage. Il doit être réservé aux formes symptomatiques

avec des signes respiratoires, ou en cas de tableaux atypiques chez des sujets âgés ou immunodéprimés. [18]

## IV Formes cliniques

Etablir les formes cliniques de la COVID19, revient à évoquer essentiellement la sévérité.

Les formes essentiellement constituées de signes généraux sont relativement fréquentes, sont considérées comme des formes symptomatiques, en opposition aux formes asymptomatiques. La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent des formes asymptomatiques ou peu symptomatique caractérisées par de la fièvre, de la toux, de l'expectoration des myalgies, de la fatigue.

Les patients âgés ou porteurs de tares mêmes jeunes sont particulièrement vulnérables à une évolution sévère.

15 % environ développent une forme sévère et 5 à 6 % requièrent le transfert en unité de soins intensifs. Le décès survient 17, 8 jours en moyenne après le début des symptômes.

Ces formes sévères ont été le premier signe d'alarme quand la pandémie a débuté et ont causé une demande en soins énorme au niveau des services d'hospitalisation et de réanimation en particulier.

Les principaux signes témoignant d'une forme sévère sont [27] :

- Age supérieur à 50ans
- Existence de comorbidités
- Dyspnée, douleurs thoraciques
- toux
- expectoration,
- La température élevée témoigne de l'activation du système immunitaire.

La question qui reste posée est liée au risque d'évolution vers la gravité des formes classées comme légères ou modérées, chez des sujets âgés ou non, avec ou sans comorbidité. Compte tenu de l'évolution parfois délétère de la maladie, les patients doivent bénéficier d'une surveillance

attentive, en particulier la fréquence respiratoire, la spO2 sont deux éléments essentiels. [17]

Ces éléments cliniques doivent constituer des signes d'alerte lors de la surveillance des patients.

Du point de vue biologique les malades sévères présentent une diminution des lymphocytes et augmentation des marqueurs de l'inflammation.

A la TDM, la présence d'opacités linéaires, de consolidations, d'images de crazy-paving associées ou non à des lésions extra respiratoires constituent également des facteurs de risque de gravité. [19]

### 👉 Quelle place pour les scores de sévérité des pneumonies ?

Des scores pour prédire le risque de mortalité et évaluer la sévérité des pneumonies ont déjà été établis. Ils permettent d'identifier les patients nécessitant une prise en charge en ambulatoire, ou une hospitalisation et même de sélectionner ceux à orienter vers le secteur médical ou celui des soins intensifs.

Le recours à ces instruments permet, en situation de pandémie, d'utiliser de façon rationnelle les moyens. Une étude rétrospective dont l'objectif est de comparer la performance de différents scores comme le A-DROP, CURB-65, PSI, NEWS2, CRB-65 et le qSOFA a concerné une cohorte de 654 pneumonies dont 133 sont décédés. Le seul score retenu comme pouvant être utilisé est le score ADROP. [28]

### 👉 Score spécifique pour la COVID-19

Des scores spécifiques ont été élaborés pour évaluer la gravité à l'arrivée des patients. L'ABCD Scoring system" est un exemple de score élaboré pour faciliter le tri des patients et permettre une prise en charge adéquate des formes sévères. Il peut même être appliqué par les patients. Les éléments pris en compte sont l'âge, la dyspnée, la toux, la fièvre, la fatigue, et les comorbidités. (Encadrés 1 et 2). [29]

**ABCD Scoring system for by Patient self assessment at home with symptoms of COVID-19**

[29]

Patient Name:

Age and Gender :

A-B-C-D	Variable	Score	
		0	1
Age (Years)	Young , Elderly	0-50	>50
Body ache	Body ache & fatigue	No	Yes
Body temperature	High	No	Yes
Contact	Contact with COVID-19 patient	No	Yes
Cough	Dry or with sputum	No	Yes
Comorbidities	Smoker	No	Yes
	Cancer	No	Yes
	Hypertension & Chronic heart disease	No	Yes
	Chronic renal disease	No	Yes
	Diabetes Mellitus	No	Yes
Dyspnea	Difficulty in breathing	No	Yes
<b>Total Score</b>			

**Triage system**

Green	Yellow	Red
0-3	4-6	>6
Mild	Moderate	Severe
Observation: If symptoms increase consult a doctor	Active treatment: Consult a doctor	Urgent care: Consult at a Corona Centre

[29]

Total Score=

L'hétérogénéité de l'association des éléments prédictifs rendent délicate la classification selon le degré de gravité. Prenant en compte cette difficulté, la Commission Nationale de Santé Chinoise a retenu les éléments suivants comme étant des signes de sévérité : Fréquence respiratoire  $\geq 30/\text{min}$ ,  $\text{SpO}_2 < 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mm Hg, détresse respiratoire et nécessité d'une ventilation mécanique, signes de choc, défaillance d'organe nécessitant une prise en charge en soins intensifs et a proposé la classification suivante [29] :

- **Forme bénigne** symptômes légers sans pneumonie
- **Forme modérée** Fièvre, signes respiratoires et pneumonie à l'imagerie
- **Forme sévère**
  - Fréquence respiratoire  $\geq 30/\text{min}$
  - $\text{SpO}_2 < 93\%$
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$
  - Progression des lésions à l'imagerie en 24-48 heures  $> 50\%$

Reconnaitre les malades à risque et/ou sévères représente le deuxième challenge auxquels sont confrontés les praticiens. Cette étape primordiale de la prise en charge s'appuie sur la recherche des facteurs de risque, des éléments cliniques, biologiques et radiologiques. Elle suppose une surveillance rigoureuse des malades en priorité clinique.

## V Conclusion

La COVID-19 est une affection nouvelle dont les multiples facettes n'ont pas été toutes mises à jour. La multitude de manifestations aussi bien cliniques, que biologiques et radiologiques rend compte de son hétérogénéité.

Sélectionner TOUT CAS suspect de COVID-19 est la priorité de tout système de santé. Légère, bénigne, asymptomatique, pauci symptomatique ces formes sont à l'origine de la perpétuation de la transmission. Les formes modérées, sévères, critiques sont-elles sourcées d'une morbi-mortalité importante.

La PCR est certes l'examen clé pour confirmer un cas COVID-19, la clinique reste la première arme

à la disposition des équipes soignantes. Les autres examens de biologie et d'imagerie doivent être utilisés rationnellement et intégrés à la prise de décision.

## VI Références

1. Robert J. Mason; Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective; Eur J Respir J 2020;55:2000607
2. Peter Libby and Thomas Luscher; COVID-19is, in the end, an endothelial disease. European Heart Journal (2020) 41, 3038-3044
3. Lucas Cegolon, Jenniffer Pichierri, Giuseppe Mastrangelo, Sandro Cinquetti, Giovanni Sotgiu, Saverio Bellizzi, Giuseppe Pichierri. Hypothesis to explain the sever form of COVID-19in Northern Italy. BMJ Global Health 2020;5:e002564
4. Ezra Gayawan, Olushina O Awe, Bamidele M Oseni, Ikemefuna C Uzochukwu, Adeshina Adekunle, Gbemisola Samuel, Damon P Eisen, Oyelola A Adegboye. The spatio-temporal epidemic dynamics of COVID-19 outbreak in Africa. Epidemiol infect. 2020 Sep 2;148:e212.
5. Melisa Martinez-Alvarez, Alexander Jarde, Effua Usuf, Helen Brotherton, Mustapha Bittaye, Ahmadou L Samateh, Martin Antonio, Joan Vives-Tomas, Umberto D'Alessandro, Anna Roca. COVID-19 pandemic in west Africa. Lancet Glob Health. 2020 May;8 (5) :e631-e632. doi: 10. 1016/S2214-109X (20) 30123-6. Epub 2020 Apr 1.
6. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao\* Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao† Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China www. thelancet. com Published online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020
8. Q Li et al. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316 Characteristics of Patients with Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan as of January 22, 2020.
9. Sulaiman Almazeedia, Sarah Al-Youhaa, MohammadH. Jamala, MohannadAl-Haddada, AliAl-Muhainia, FahadAl-Ghimlasb, SalmanAlSabaha. Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive1096patients diagnosed withCOVID-19 in Kuwait. EClinicalMedicine 24 (2020) 100448
10. Nitin Dhochak, Tanu Singhal, S. K. Kabra, Rakesh Lodha. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? The Indian Journal of Pediatrics <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>
11. Jian-Min Jin, Peng Bai, Wei He3, Fei Wu, Xiao-Fang Liu, De-Min Han, Shi Liu and Jin-Kui Yang ;Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Frontiers in Public Health April 2020 | Volume 8 | Article 152]
12. Catherine Gebhard1, Vera Regitz-Zagrosek, Hannelore K. Neuhauser, Rosemary Morganand Sabra L. Klein9Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biology of Sex Differences (2020) 11:29 <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>

13. L. Golestaneh et al., The association of race and COVID-19 mortality, *EClinicalMedicine* (2020) ]
14. Baligh R and all Association of Race with mortality among patient hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19° at 92 us Hospitals. *JAMA Network open*. 2020;3 (8) -e2018039
15. Lang Wang MD, Wenbo He MD, Xiaomei Yu MD, Dalong Hu PhD, Mingwei Bao MD, Huafen Liu MM, Jiali Zhou MSN, Hong Jiang MD, Coronavirus Disease 2019in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
16. Constantine I. Vardavas, Katerina Nikitera ; COVID-19 ans smokng :A systematic review of the evidence ;*Tob. Induc. Dis.* 2000, 18 (March) :20
17. Natascha Josephine Ulstrand Fuglebjerg, Tomas Oestergaard, Jensen, Nils Hoyer, Camilla Koch Ryrso, Birgitte Lindegaard, Zitta, Barrella Harboe. Silent Hypoxia in Patients with SARS CoV-2 Infection before Hospital Discharge. *IJID* 4426 S1201-9712 (20) 30557-9 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.014>
18. Wei-cai Dai, MD, Han-wen Zhang, Juan Yu, Hua-jian Xu, Huan Chen, Si-ping Luo, Hong Zhang, Li-hong Liang, Xiao-liu Wu, Yi Lei, and Fan Lin. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020 Mar 4 : 0846537120913033.
19. Kunhua Li, MS, Jiong Wu, Faqi Wu, Dajing Guo, Linli Chen, Zheng Fang, and Chuanming Li. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Investigative Radiology* • Volume 55, Number 6, June 2020
20. Chih-Cheng Lai, Wen-Chien Ko, Ping-Ing Lee, Shio-Shin Jean, Po-Ren Hsueh, Extra-respiratory manifestations of COVID-19; *International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (2020) 106024
21. Mao, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and
22. meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5, 667–678 (2020).
23. Xiaoyan Song; Meghan Delaney; Rahul K. Shah; Joseph M. Campos; David L. Wessel; Roberta L. DeBiasi; Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children ; *JAMA Network Open*. 2020;3 (9) :e2020495. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20495
24. Mengyao Ji Lei Yuan, Wei Shen, Junwei Lv, Yong Li, Jia Chen, Chaonan Zhu, Bo Liu, Zhenzhen Liang, Qiang Lin, Wenjie Xie, Ming Li, Zhifan Chen, Xuefang Lu, YiJuan Ding1, Ping An, Sheng Zhu, Mengting Gao, Hao Ni, Lanhua Hu, Guanglei Shi, Lei Shi, Weiguo Dong. A predictive model for disease progression in non-severely ill patients with coronavirus disease 2019; *Eur Resp J* ;2020 Jul 16;56 (1) :2001234
25. Joseph R. Larsen, Margaret R. Martin, Peter Kuhn and James B. Hicks. Modeling the onset of symptoms of Covid-19. *Frontier in Public Health*, August 2020/Volume 8/Article 473
26. Yu Shi†, Xia Yu†, Hong Zhao, Hao Wang, Ruihong Zhao and Jifang Sheng\*Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Critical Care* (2020)
27. Kunhua Li, MS, Jiong Wu, Faqi Wu, Dajing Guo, Linli Chen, Zheng Fang, and Chuanming Li. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Investigative Radiology* • Volume 55, Number 6, June 2020
28. Yu Shi†, Xia Yu†, Hong Zhao, Hao Wang, Ruihong Zhao and Jifang Sheng\*Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Critical Care* (2020)
29. A. Salunke et1496 al. /A proposed ABCD scoring system for patient's self assessment and atemerGENCY department with symptoms of COVID-1929. *RECO CHINE; Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 1495e1501
30. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese management guideline for COVID-19 (version 7. 0). March 3, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438ea4e415350a8ce964.pdf> (accessed March 27, 2020; in Chinese).
31. Wu Z, McGoogan JM. 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*. 2020;323:1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

## COVID-19 adulte : Approche thérapeutique

B. Larbani, A. Benkacimi, S. Taright-Mahi.  
Université Alger 1, Faculté de Médecine  
b.larbani@univ-alger.dz  
blarbani@yahoo.fr

### Résumé

Comme toute maladie virale, la COVID-19 pose un dilemme du point de vue thérapeutique. Grâce à l'expérience acquise lors des précédentes épidémies de MERS-Cov et SARS-CoV et aux connaissances des désordres physiopathologiques de la COVID-19, une approche thérapeutique a été proposée. Les traitements associent un repositionnement des molécules déjà utilisées comme traitement à visée antivirale (hydroxychloroquine associée à l'azithromycine, lopinavir/ritonavir, remdesivir, plasma de convalescent de la COVID-19, immunoglobulines intra-veineuses, cellules souches mésenchymateuses, interféron alpha et beta, inhibiteurs de IL1 et IL6), anti-inflammatoire par la corticothérapie (Dexaméthasone), l'oxygénothérapie (à haut débit), la ventilation non invasive et decubitus ventral dans les formes avec pneumonies modérées et sévères. Les anticoagulants pour prévenir les complications vasculaires et l'antibiothérapie pour les co-infections, Il n'en demeure pas moins qu'à l'heure actuelle, l'approche thérapeutique pose toujours problème.

### Summary

Like any viral disease, COVID-19 poses a therapeutic dilemma. Thanks to the experience acquired during previous epidemics of MERS-Cov and SARS-CoV and to knowledge of the pathophysiological disorders of COVID-19, a therapeutic approach has been proposed. The treatments combine a repositioning of molecules already used as antiviral treatment (hydroxychloroquine associated with azithromycin, lopinavir / ritonavir, remdesivir, plasma of the convalescent of COVID-19, intravenous immunoglobulins, mesenchymal stem cells, alpha and beta interferon, inhibitors of IL1 and IL6), anti-inflammatory by corticosteroid therapy (Dexamethasone), oxygen therapy (high flow rate), non-invasive ventilation and prone decubitus in the forms with moderate and severe pneumonia. Anticoagulants to prevent vascular complications and antibiotic therapy for co-infections, The fact remains that today, the therapeutic approach is still problematic.

**Mots clés :** COVID-19, Hydroxychloroquine, azithromycine, Dexaméthasone, lopinavir/ritonavir, remdesivir, plasma du convalescent de la COVID-19, immunoglobulines intra-veineuses, cellules souches mésenchymateuses, interféron alpha et beta, inhibiteurs de IL1 et IL6, Oxygénothérapie à haut débit, decubitus ventral, anticoagulants, antibiotiques.

**Keywords :** COVID-19, Hydroxychloroquine, azithromycin, Dexamethasone, lopinavir / ritonavir, remdesivir, COVID-19 convalescent plasma, intravenous immunoglobulins, mesenchymal stem cells, interferon alpha and beta, inhibitors of IL1 and IL6, Oxygen therapy high flow, prone decubitus, anticoagulants, antibiotic therapy.

## I Introduction

**D**epuis le début de la pandémie liée au SARS-CoV-2 et de l'isolation du virus, en un temps record, les efforts de recherche se sont focalisés sur le traitement de cette nouvelle infection.

La réplication virale peut être particulièrement active au début du COVID-19, le traitement antiviral peut avoir le plus grand impact avant que la maladie ne passe à l'état hyperinflammatoire réalisant la « tempête cytokinique ». Connaître cette cascade inflammatoire permet de choisir un ou des traitements pour empêcher, si prescrit(s) précocement, sa survenue ou l'atténuer avec pour objectifs de limiter les complications et la mortalité qu'elle peut engendrer. La prise en compte des facteurs de risque, du degré de sévérité de la maladie associée à une prise en charge précoce, alliant thérapeutique et surveillance adéquates, permettrait d'empêcher ou d'atténuer l'évolution de cette infection vers un mauvais pronostic.

Compte tenu de la gravité de la COVID-19 signalée en début de la pandémie, et du fait que le virus appartienne à la famille des coronavirus, l'approche thérapeutique s'est largement inspirée des infections à coronavirus SARS-CoV de 2003 et du MERS-CoV de 2012.

Ces expériences ont montré que la réduction de la charge virale grâce à des interventions aux premiers stades de la maladie et le contrôle des réponses inflammatoires par des immunomodulateurs sont des mesures efficaces pour améliorer le pronostic de l'infection par la COVID-19[1].

L'action en général des antiviraux consiste à inhiber l'entrée virale, via le récepteur 2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ACE2] et la sérine protéase transmembranaire 2 [TMPRSS2]), la fusion de la membrane virale et l'endocytose, ou l'activité de la protéase de type SARS-CoV-2 3-chymotrypsine (3CLpro) et de l'ARN polymérase ARN-dépendante.[2]

Par ailleurs, des médicaments immunomodulateurs agissent sur les médiateurs pro-inflammatoires et des traitements médicamenteux ou instrumentaux des complications de la maladie.

En effet, fin juin 2003, plus de 8500 cas d'infections humaines à SARS-CoV et 800 décès ont été rapportés dans 30 pays dans le monde. L'agent responsable de cette infection a été identifié comme étant un nouveau coronavirus. Toutes les études s'accordent pour avoir démontré, au moins rétrospectivement, l'intérêt de l'association ribavirine-corticoïdes par voie intraveineuse en traitement curatif chez les patients ayant un SRAS. Cette association médicamenteuse s'est accompagnée dans la majorité des cas, d'une amélioration clinique et radiologique des patients en moins de deux semaines. Le traitement par sérum provenant de plasma riche en anticorps de patients guéris a été utilisé chez des patients avec un SRAS, mais les résultats ne portent que sur un très faible échantillon de patients et ne sont donc pas concluants. [3]

Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été décrit pour la première fois en 2012. En l'absence d'une thérapie spécifique, la maladie entraîne un taux de létalité élevé de 34,5 [4]. La première utilisation d'agents antiviraux pour traiter l'infection par le MERS-CoV a été appliquée chez 5 patients en 2013 en Arabie Saoudite. Tous les patients ont reçu de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b ; ils sont tous décédés par défaillance respiratoire et multi-organique et par les effets indésirables (thrombocytopenie, anémie et pancréatite) de la thérapeutique [5].

Une cohorte rétrospective de 44 patients adultes, comparant 24 patients (groupe témoin) sans traitement antiviral et 20 patients traités avec de l'interféron alfa-2a pégylé sous-cutané et de la ribavirine par voie orale. Le taux de survie après 14 jours à compter de la date du diagnostic était statistiquement plus élevé dans le groupe de traitement par rapport au groupe témoin (70 % contre 29 %; P = 0,004). Cependant, le taux de survie ne différait pas dans les deux groupes à 28 jours (30 % versus 17 %; p = 0,054) [6].

Une autre étude de phase 1 randomisée contrôlée versus placebo d'un anticorps IgG polyclonal entièrement humain (SAB-301) en a évalué l'innocuité et la tolérance chez 28 adultes par rapport à 10 adultes ayant reçu un placebo. Le SAB-301 a été bien toléré et les événements indésirables les plus fréquents sont les céphalées,

une augmentation de la créatinine kinase et une albuminurie [7].

Ces études ne sont pas de nature homogène et par conséquent, des recommandations ne peuvent pas être établies.

La COVID-19 est une maladie avec atteinte parfois multisystémique responsable des formes graves mettant le pronostic vital en jeu, nécessitant la mise en œuvre de plusieurs volets thérapeutiques souvent intriqués : les traitements anti-inflammatoires, de suppléance, des complications et les antiviraux ou à visée antivirale.

Les processus inflammatoires et les complications vasculaires, qui font partie intégrante de cette maladie, nécessitent une thérapeutique plutôt curatrice que palliative (les immunomodulateurs comme les corticostéroïdes et les anticoagulants).

## II Le traitement anti-inflammatoire

### ☞ Les corticostéroïdes

Les patients atteints de COVID-19 sévère peuvent développer une réponse inflammatoire systémique qui peut entraîner des lésions pulmonaires et un dysfonctionnement multisystémique d'organes. Les puissants effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes pourraient prévenir ou atténuer ces effets délétères. Des résultats cliniques à la fois bénéfiques et délétères ont été rapportés lorsque des corticostéroïdes, principalement la prednisone ou la méthylprednisolone, ont été utilisés chez des patients atteints d'autres infections pulmonaires.

Les glucocorticoïdes introduits au stade précoce de la « tempête inflammatoire » de cytokines induisent une inhibition de l'inflammation excessive et par conséquent empêchent efficacement la survenue de SDRA et protègent les fonctions des organes des patients. Pour les patients présentant une détérioration progressive des indicateurs d'oxygénation, une progression rapide de l'imagerie et une réponse inflammatoire excessive, l'utilisation de glucocorticoïdes à court terme (3 à 5 jours) est appropriée et la dose

recommandée ne dépasse pas l'équivalent de la méthylprednisolone 1– 2 mg / kg / jour [8].

Une revue systématique de l'administration des corticostéroïdes aux patients atteints de SRAS ne fait état d'aucun avantage sur le plan de la survie de leur utilisation, en mentionnant la survenue d'effets nocifs, comme une nécrose avasculaire, une psychose, un diabète et une lenteur de l'élimination virale [9].

Un examen systématique des études d'observation de la grippe a révélé un risque plus élevé de mortalité et d'infections secondaires en cas de prise de corticostéroïdes ; ces données ont été jugées de qualité très faible à faible en raison d'une confusion dans les indications [10].

Enfin, au cours d'une étude récente chez des patients recevant des corticostéroïdes contre le MERS-CoV, aucun effet positif des corticostéroïdes sur la mortalité n'a été relevé ; par contre, il a été noté une lenteur de l'élimination du MERS-CoV des voies respiratoires inférieures [11].

Sept essais randomisés contrôlés incluant 851 patients ont évalué l'utilisation de corticostéroïdes dans le SDRA. Les résultats de ces essais combinés dans une méta-analyse, montrent que l'utilisation précoce des corticostéroïdes par voie systémique chez les patients atteints de SDRA a été associée à une réduction à la fois de la mortalité (risque relatif 0,75 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,59-0,95) et de la durée de la ventilation mécanique (différence moyenne, -4,93 jours, IC 95 %, - 7,81 à -2,06 jours).

Cependant, la revue globale des preuves, principalement motivée par des études observationnelles plus faibles et non aléatoires, est très conflictuelle. Une puissance adéquate, bien conçue et des essais contrôlés randomisés solides avec des suivis plus longs et des effets indésirables signalés sont nécessaires pour confirmer ou réfuter les résultats de notre revue systématique [12].

L'étude RECOVERY est un essai adaptatif, multicentrique, ouvert, parrainé par le National Health Service au Royaume-Uni. Les patients hospitalisés au Royaume-Uni avec un syndrome respiratoire aigu sévère en liaison avec une infection de COVID-19, cliniquement suspectée

ou confirmée au laboratoire, étaient éligibles pour le recrutement. Les participants éligibles ont été randomisés pour recevoir l'un des nombreux traitements potentiels pour COVID-19 plus le traitement standard ou le traitement standard seul. Dans l'un des bras de l'étude, la dexaméthasone (DXM) à raison de 6 mg par jour a été administré par voie orale ou IV pendant 10 jours (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité). Le critère principal de l'étude était la mortalité toutes causes confondues 28 jours après la randomisation. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai avant la sortie de l'hôpital, la mortalité avec identification de la cause, la nécessité d'une transplantation rénale, l'arythmie cardiaque majeure et la nécessité et la durée de la ventilation.

L'analyse préliminaire a porté sur 6 425 participants, dont 2 104 dans le bras DEX et 4 321 dans le bras traitement standard seul.

L'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par des tests de laboratoire chez 89 % des participants.

L'âge moyen des participants était de 66,1 ans ; 64 % des participants étaient des hommes et 56 % avaient au moins une comorbidité majeure, dont 24 % de diabétiques.

Au moment de l'inclusion, 16 % des participants avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive ou d'une oxygénation extracorporelle par membrane ; 60 % ont reçu de l'oxygène supplémentaire mais pas de ventilation invasive et 24 % n'ont pas nécessité de supplémentation en oxygène.

Peu de participants ont reçu du Remdisivir (RDV), de l'Hydroxychloroquine (HCQ), du Lopinavir/ritonavir (Lpr/r) ou du tocilizumab (inhibiteur IL-6), 0 % à 3 % des participants dans les deux bras, environ 8 % des participants du bras traitement standard (TS) seul, ont reçu la DXM après randomisation. L'utilisation de l'Azithromycine (AZM) était équilibrée dans les deux bras (24 % dans le bras DXM contre 25 % dans le bras TS seul).

Dans l'ensemble, 22,9 % des participants du bras DXM et 25,7 % de ceux du bras TS seul sont décédés dans les 28 jours suivant le recrutement

des patients (ratio de taux ajusté selon l'âge [RR] 0,83 ; IC à 95 %, 0,75-0,93,  $p < 0,001$ ).

Il y a un lien de corrélation entre la sévérité initiale de la COVID-19 et l'effet du traitement par la DXM.

Le bénéfice de survie est plus important chez les participants qui avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation ; 29,3 % des patients du bras DXM sont décédés dans les 28 jours suivant le recrutement, contre 41,4 % de ceux du bras TS seul (RR 0,64; IC à 95 %, 0,51-0,81).

Parmi les patients qui ont nécessité un supplément d'oxygène mais pas de ventilation mécanique au moment de l'inclusion, 23,3 % du bras DXM sont décédés dans les 28 jours suivant le recrutement, contre 26,2 % de ceux du bras TS seul (RR 0,82; IC à 95 %, 0,72-0,94).

Aucun avantage de survie n'a été observé chez les participants qui n'avaient pas besoin d'oxygénothérapie au moment de l'inclusion ; 17,8 % des participants du bras DXM sont décédés dans les 28 jours suivant le recrutement, contre 14,0 % de ceux du bras TS seul (RR 1,19; IC à 95 %, 0,91-1,55).

Le risque d'évolution vers la ventilation mécanique invasive était plus faible dans le groupe DXM que dans le groupe TS seul (RR 0,77; IC à 95 %, 0,62-0,95).

Les résultats des critères d'évaluation secondaires (mortalité par cause, besoin de remplacement rénal, arythmie cardiaque majeure) n'ont pas encore été rapportés.

À l'heure actuelle, les résultats pour les principaux paramètres secondaires, les événements indésirables potentiels et l'efficacité de la DXM dans les différents sous-groupes clés, les patients présentant des comorbidités, n'ont pas été rapportés.

Les participants à l'étude avec COVID-19 qui, selon leurs prestataires, avaient besoin d'oxygène mais pas de ventilation mécanique, constituaient un groupe hétérogène de patients par rapport à la gravité de leur maladie. On ne sait pas si l'utilisation de la DXM sera bénéfique pour d'autres sous-groupes de participants, ceux qui

ont besoin de niveaux d'oxygène d'appoint plus faibles ou plus élevés. Il n'y avait pas non plus de critères normalisés ou objectifs pour la supplémentation en oxygène.

La répartition par âge des participants différait selon l'état respiratoire lors de la randomisation. Les participants qui ont reçu une ventilation mécanique étaient plus susceptibles d'être âgés de moins de 70 ans. Parmi les participants âgés de plus de 80 ans, seulement 1 % étaient ventilés mécaniquement, tandis que 62 % et 37 % appartenaient respectivement au groupe oxygène et sans oxygène. Par conséquent, le bénéfice de survie de la DXM chez les patients sous ventilation mécanique âgés de plus de 80 ans n'a pas été établi.

Le Remsedevir (RDV) n'a été utilisé que chez cinq patients dans cet essai, par conséquent, la sécurité et l'efficacité de l'administration concomitante de RDV et de DXM ne sont pas connues.

Très peu de patients pédiatriques ou de femmes enceintes atteints de COVID-19 ont été inclus dans l'essai RECOVERY. La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la DXM chez ces patients restent inconnues.

La DXM n'a jamais été évaluée dans un essai contrôlé randomisé chez des patients atteints de SDRA, malgré ses puissants effets anti-inflammatoires et ses faibles effets minéralocorticoïdes, comparativement aux autres corticoïdes. La DXM est 20 à 30 fois plus puissante que le cortisol, une hormone naturelle, et 4 à 5 fois plus puissante que la prednisone. La DXM a des effets pharmacologiques de longue durée, permettant un régime d'une dose par jour (administration d'une dose unique journalière).

Les avantages de l'ajout de DXM au traitement de soutien sont inconnus chez les patients atteints de SDRA. L'hypothèse retenue est que les premiers traitements par DXM par voie intraveineuse chez les patients avec un SDRA modéré à sévère établi pourrait atténuer les réponses inflammatoires pulmonaires et systémiques, et pourrait ainsi diminuer à la fois la durée de la ventilation et de la mortalité toutes causes.

Chez les patients atteints de COVID-19 sévère nécessitant un apport en oxygène, l'utilisation de 6 mg de DXM par jour pendant jusqu'à 10 jours a réduit la mortalité à 28 jours dans une analyse préliminaire. Le bénéfice de la DXM était plus évident chez les patients hospitalisés ventilés mécaniquement. Aucun bénéfice de la DXM n'a été observé chez les patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène. Une plus grande clarté sur le bénéfice de mortalité de la DXM par les niveaux de base d'oxygénation, l'âge, le sexe, les comorbidités et/ou la durée des symptômes éclairerait mieux l'application de ces résultats. Plus de détails sur l'innocuité de la DXM et un suivi plus long aideraient à interpréter cette étude [13] [14].

De études rétrospectives plus petites cohortes et de séries de cas ont donné des résultats contradictoires sur l'efficacité des corticostéroïdes pour le traitement du COVID-19. Plusieurs études ont démontré un bénéfice clinique de l'utilisation de la méthylprednisolone à faible dose au début de l'infection, y compris une résolution plus rapide de l'hypoxie, moins de nécessité de ventilation, moins de transferts dans les unités de soins intensifs et des séjours hospitaliers plus courts. De plus, d'autres études ont révélé un bénéfice en termes de mortalité globale plus faible chez les patients atteints d'une maladie modérée, d'une maladie grave et d'un SDRA, conformément aux résultats de l'étude RECOVERY [15] [16] [17] [15].

Une méta-analyse prospective regroupant les données de 7 essais cliniques randomisés a évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez 1703 patients atteints de COVID-19 au stade critique. L'administration de DXM par rapport aux soins habituels ou placebo, était associée à une mortalité plus faible toutes causes confondues à 28 jours comparativement à l'hydrocortisone et à la méthylprednisolone avec un OR respectivement <0.001, 0.13 et 0.87. Parmi les 6 essais ayant rapporté des événements indésirables graves, 64 événements sont survenus parmi 354 patients randomisés pour recevoir des corticostéroïdes et 80 événements parmi 342 patients randomisés pour recevoir des soins habituels ou un placebo [19].

Un essai clinique multicentrique, randomisé, ouvert, mené dans 41 unités de soins intensifs (USI) au Brésil a inclus des patients atteints de COVID-19 modérées ou sévères avec SDRA. Le

principal critère de jugement était le nombre de jours sans ventilateur pendant les 28 premiers jours, définis comme vivants et exempts de ventilation mécanique. Sur un total de 299 patients (âge moyen [ET], 61 [14] ans ; 37 % de femmes) ont été recrutés. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, l'un DXM et l'autre traitement standard.

L'utilisation de la DXM intraveineuse plus les traitements standards par rapport aux traitements standards seuls a entraîné une augmentation statistiquement significative du nombre de jours sans ventilateur (jours en vie et sans ventilation mécanique) sur 28 jours [20].

L'OMS recommande l'utilisation de la DXM, qui a une très forte biodisponibilité, pour les cas sévères et critiques de COVID-19. La voie IV est préférée si on suspecte une dysfonction intestinale, à la dose de 6 mg/j pendant 10 jours, à débiter au 7ème jour après le début des symptômes, avec surveillance de la glycémie [21].

### III Traitements de suppléance

#### 👉 Oxygénothérapie et ventilation

L'oxygénothérapie répond à des critères de prescription. En plus du débit qui doit être contrôlé, les modalités d'administration, lunettes, masques et la position sont des éléments d'appréciation importants. Au cours de l'administration de ce traitement la surveillance étroite permet des réajustements.

L'hypoxémie est fréquente chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.

L'apport en oxygène soit une FiO2 élevée, est la première ligne de traitement du patient présentant une hypoxémie avec pneumonie à SARS-CoV-2. Les rapports ventilation/perfusion sont abaissés mais peu de shunts intra-pulmonaires répondent classiquement à l'administration d'oxygène, au moins initialement. En fonction de la FiO2 nécessaire, l'oxygène peut être administré au moyen de lunettes nasales, de masques simples ou de masques à haute concentration.

L'oxygène doit être titré pour un objectif de SpO2  $\geq 92$  %. Il faut utiliser la méthode d'administration de l'oxygène qui nécessite le moins d'oxygène

pour atteindre la SpO2 de 92 % (gestion des ressources en oxygène). Une SpO2  $\geq 92$  % permet de disposer d'une marge de sécurité pour les patients s'aggravant et nécessitant un transfert vers une unité de soins intensifs.

Devant le risque d'aérosolisation, les lunettes à O2 sont utilisées de manière préférentielle au début ; si le débit dépasse 6 L/mn, il est nécessaire de placer un masque chirurgical sur le visage du malade, au-dessus des lunettes.

L'oxygénothérapie nasale humidifiée à haut débit (OHD) pourrait en théorie constituer une option thérapeutique puisqu'elle permet d'administrer de l'oxygène pur (100 % de FiO2) et de diminuer le travail respiratoire [22] [23].

Deux séries de cas publiées avant la pandémie COVID-19 ont mesuré le bénéfice de la position couchée en procubitus des patients en détresse respiratoire. La première incluant 43 patients nécessitant de l'oxygène par lunettes nasales ou à haute concentration, avec position couchée en procubitus, au cours desquelles la même pression expiratoire positive et FiO2 ont été utilisées tout au long du cycle de decubitus ventral (n = 18).

La position couchée a amélioré l'oxygénation (Pao2 / Fio2 124  $\pm$  50 mmHg, 187  $\pm$  72 mmHg et 140  $\pm$  61 mmHg, pendant les étapes pré, couchée et post, respectivement, P <.001) et donc l'impact sur le recours à la ventilation invasive. [22].

La deuxième étude, réalisée entre janvier 2018 et avril 2019, a concerné 20 patients atteints de SDRA. Les principales causes du SDRA étaient la pneumonie due à la grippe (9 cas, 45 %) et à d'autres virus (2 cas, 10 %). Dix cas étaient des SDRA modérés et 10 cas étaient des cas graves. Onze patients ont évité l'intubation (groupe réussite) et 9 patients ont été intubés (groupe échec). Les 7 patients avec une PaO2 / FiO2 < 100 mmHg sur VNI (ventilation non invasive) ont nécessité une intubation. PaO2 / FiO2 dans OHD + position couchée étaient significativement plus élevés dans le groupe réussite que dans le groupe échec (125  $\pm$  41 mmHg vs 119  $\pm$  19 mmHg, p = 0,043). PaO2 / FiO2 a démontré une tendance à la hausse chez les patients avec les quatre stratégies de soutien : OHD <OHD + position couchée  $\leq$  VNI <VNI + position couchée. La durée moyenne de la position couchée était de 2 h deux fois par jour.

L'application précoce de la position couchée avec OHD, en particulier chez les patients présentant un SDRA modéré et une SpO<sub>2</sub> initiale > 95 %, peut aider à éviter l'intubation. La position couchée a été bien tolérée et l'efficacité sur la PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> des quatre stratégies de soutien était OHD < OHD + position couchée ≤ VNI < VNI + position couchée. Les patients atteints de SDRA sévère n'étaient pas des candidats appropriés pour OHD / VNI + position couchée [23].

Au cours de la pandémie COVID-19, à New York, dans une série de 50 patients suspects de COVID-19, la mesure de la médiane de saturation en position couchée en procubitus a été effectuée. Dans l'ensemble, la SpO<sub>2</sub> médiane était de 80 % (Ecart interquartile (IQR) : 69 à 85). Après application d'oxygène supplémentaire aux patients à l'air ambiant, elle était de 84 % (IQR : 75 à 90). Après 5 minutes de position couchée, on note une amélioration de la SpO<sub>2</sub> à 94 % (IQR 90 à 95), la comparaison de la pré- à la post-médiane p = 0,001. On a donc conclu à un bénéfice de la position couchée chez les patients atteints de COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie [24]. Les 15 patients d'une série atteints de SDRA due à une pneumonie COVID-19, traités par la position couchée éveillée pendant une VNI, ont tous amélioré leur saturation en oxygène en position couchée ; 80 % des patients conservant leur amélioration de la saturation en oxygène après la résupination ; 7 % des patients ont nécessité une intubation [25].

Les candidats appropriés pour un positionnement couché éveillé sont ceux qui sont capables d'ajuster leur position de façon indépendante et tolérer la position couchée sur le ventre. La position couchée éveillée est contre-indiquée chez les patients qui sont en détresse respiratoire et nécessitent une intubation immédiate ou avec état hémodynamique instable, les patients ayant récemment subi une chirurgie abdominale et les patients ayant une colonne vertébrale instable [26].

Il est essentiel que ces patients hypoxémiques atteints de COVID-19 soient étroitement surveillés pour détecter tout signe de décompensation. Pour assurer la sécurité du patient et du personnel soignant.

Pour les femmes enceintes, la position, décubitus latéral gauche ou couchée sur le ventre peut être adoptée [27].

Le positionnement sur le ventre a pour but d'améliorer l'oxygénation car il améliore le rapport ventilation-perfusion et recrute les alvéoles collabées dans les zones dorsales des poumons [28].

La place de la ventilation non invasive (VNI) est indéterminée dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique secondaire à la pneumonie à SARS-CoV-2. Les indications sont déjà démontrées au cours des décompensations hypercapniques des bronchopneumopathies chroniques obstructives et œdème aigu du poumon, d'où la recommandation de la VNI dans ces situations [29].

Chez les adultes atteints de COVID-19 et d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë, l'oxygénothérapie conventionnelle peut être insuffisante pour répondre aux besoins en oxygène du patient. Les options incluent OHD, VNI ou l'intubation et ventilation mécanique invasive. OHD et VNI sont préférables à l'oxygénothérapie conventionnelle basée sur des données non COVID-19 des essais cliniques et des méta-analyses qui ont montré une réduction du besoin d'escalade thérapeutique et nécessité une intubation chez les patients ayant reçu OHD ou VNI [30] [31].

L'OHD est préférable à la VNI chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë sur la base des données d'un essai clinique en aveugle qui a été réalisé avant la pandémie de COVID-19. Cet essai a trouvé plus de jours sans ventilateur avec OHD qu'avec l'oxygénothérapie conventionnelle ou VNI (24 jours vs. 22 jours contre 19 jours, respectivement, p = 0,02) et une mortalité à 90 jours plus faible avec OHD qu'avec l'une ou l'autre oxygénothérapie conventionnelle (hasard ratio [HR] 2,01 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1,01–3,99) ou VNI (HR 2,50; IC à 95 %, 1,31–4,78) [32]. Dans le sous-groupe des patients plus sévèrement hypoxémiques avec PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤ 200, OHD a réduit le taux d'intubation par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle ou VNI (HR 2,07 et 2,57, respectivement).

Ces résultats ont été corroborés par une méta-analyse qui a montré une plus faible probabilité

d'intubation (OR 0,48; IC à 95 %, 0,31–0,73) et mortalité en USI (OR 0,36; IC à 95 %, 0,20–0,63) avec OHD qu'avec la VNI [33].

La VNI peut générer une propagation par aérosols du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et ainsi augmenter la transmission nosocomiale de l'infection [34] [35].

On ne sait toujours pas si l'OHD entraîne un risque moindre de transmission nosocomiale du SRAS-CoV-2.

Une intubation précoce peut être particulièrement appropriée lorsque les patients présentent un dysfonctionnement organique aigu supplémentaire ou des comorbidités chroniques, ou lorsque l'OHD et VNI ne sont pas disponibles [36] [37] [38] [39].

Si l'on opte pour une stratégie de support ventilatoire non invasif autre que l'administration d'oxygène, il convient d'être attentif au fait que les patients souffrant d'une pneumonie à SARS-CoV-2 sont à haut risque de se détériorer de façon brutale, détérioration qui peut conduire à un arrêt cardiaque d'origine hypoxique. Il est donc primordial de s'assurer que les patients pris en charge par un support ventilatoire non invasif soient monitorés et que le matériel nécessaire à une intubation en urgence soit disponible.

Si l'intubation doit être réalisée, elle se fera par un praticien expérimenté.

Chez les patients atteints de SDRA, en particulier les enfants, les sujets obèses et les femmes enceintes, il y a un risque de désaturation rapide lors de l'intubation. Réaliser une pré-oxygénation à FiO<sub>2</sub> de 100 % pendant 5 minutes, à l'aide d'un masque à oxygène haute concentration ou d'un ballon-masque. L'intubation sera effectuée en séquence rapide si l'examen ne révèle aucun signe d'intubation difficile. Il faut éviter la ventilation manuelle, si l'état du patient le permet en toute sûreté, afin d'éviter la production d'aérosols [40] [41].

### Expertise en oxygénation extracorporelle (ECMO)

Dans les milieux ayant accès à une expertise en oxygénation extracorporelle (ECMO), elle peut

être envisagée chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aigu et une hypoxémie réfractaire malgré les stratégies de ventilation et des soins de support. Un essai contrôlé randomisé évaluant l'ECMO chez des patients adultes atteints de SDRA a été interrompu de façon précoce et n'a permis de relever aucune différence significative sur le résultat principal de mortalité à 60 jours par rapport à la prise en charge médicale standard (incluant le décubitus ventral et la curarisation) [42].

### Vitamine C (Acide ascorbique)

C'est une vitamine hydrosoluble avec des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, qui influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire ; elle constitue un cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes [43].

La supplémentation en vitamine C a été évaluée dans de nombreux états pathologiques, notamment les infections graves et la septicémie.

Une étude pilote à trois bras portant sur deux régimes de vitamine C intraveineuse (200 mg / kg / j vs 50mg/kg/j vs placebo) chez 24 patients gravement malades atteints de septicémie, a retrouvé une réduction à 4 jours du score d'évaluation de l'échec (SOFA) et des niveaux de marqueurs pro-inflammatoires chez les patients ayant reçu la vitamine C 200 mg / kg / j et ceux qui ont reçu de la vitamine C 50 mg / kg par jour, par rapport à ceux ayant reçu un placebo [44].

Dans un essai contrôlé randomisé chez des patients malades atteints de SDRA induit par le sepsis (n = 167), l'administration IV de vitamine C 200 mg / kg/j/ 4j n'a pas modifié les scores SOFA ou les niveaux des marqueurs inflammatoires. Cependant, la mortalité à 28 jours était plus faible dans le groupe de traitement (29,8 % contre 46,3 %; P = 0,03), coïncidant avec plus de jours en vie et sans l'hôpital et l'unité de soins intensifs (USI) [45].

Son indication peut être plus adaptée aux formes graves de COVID-19 (stress oxydatif et inflammation sévère) ; d'autres études sont en cours.

## 🔑 ZINC

L'apport alimentaire recommandé pour le zinc élémentaire est de 11 mg par jour pour les hommes et 8 mg pour les femmes non enceintes. [46]

L'augmentation des concentrations intracellulaires de zinc freine la réplication dans un certain nombre de virus à ARN [47].

Une supplémentation en zinc à long terme peut entraîner une carence en cuivre avec des effets hématologiques réversibles (anémie, leucopénie) et des manifestations neurologiques potentiellement irréversibles (myélopathie, paresthésie, ataxie, spasticité) [48] [49].

Il a également été démontré que la chloroquine améliore l'absorption intracellulaire du zinc in vitro [50] [51].

Une étude observationnelle rétrospective a comparé la supplémentation en zinc à l'absence de supplémentation en zinc chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 ayant reçu de l'Hydroxychloroquine et de l'azithromycine du 2 mars au 5 avril 2020. Parmi les 932 patients inclus dans cette étude, 411 patients ont reçu du zinc.

En analyse univariée, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de durée de séjour à l'hôpital, durée de la ventilation mécanique, débit maximal d'oxygène, débit moyen en oxygène, ou FiO2 moyenne ; en analyse bivariée, la diminution de la mortalité des patients traités en réanimation est non significative dans le groupe avec zinc [52].

## 🔑 Vitamine D

Le récepteur de la vitamine D est exprimé sur les cellules immunitaires, telles les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène, qui peuvent synthétiser le métabolite actif de la vitamine D, qui possède un potentiel de modulation des réponses immunitaires adaptatives [53].

Une carence en vitamine D, définie comme une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D ≤

20 ng / mL, est plus fréquente chez les patients plus âgés, les patients obèses et hypertendus.

Dans les études d'observation, la faible teneur en vitamine D a été associée à un risque accru de pneumonie communautaire chez les personnes âgées et les enfants. [54] [55].

Les suppléments de vitamine D peuvent également augmenter l'activité des lymphocytes T régulateurs. [56]

Une méta-analyse de 25 essais cliniques randomisés a montré que la supplémentation en vitamine D protège contre l'infection aiguë des voies respiratoires [57].

Le rôle de la supplémentation en vitamine D dans la prévention ou le traitement du COVID-19 n'est pas connu. La justification de l'utilisation de la vitamine D repose en grande partie sur ses effets immuno-modulateurs qui pourraient protéger contre l'infection COVID-19 ou réduire la gravité de la maladie. Des études observationnelles en cours évaluent le rôle de la vitamine D dans la prévention et le traitement du COVID-19.

## IV Prévention des complications vasculaires

### 🔑 COVID-19 et thromboembolie

La COVID-19 est associée à un état prothrombotique, avec des élévations de la fibrine, des produits de dégradation de la fibrine, le fibrinogène et les D-dimères [58] [59].

En fait, ces marqueurs ont été associés aux mauvais résultats cliniques [60][61].

Les thromboses veineuses et embolies pulmonaires compliquent souvent la COVID-19 parce qu'il existe des altérations de l'équilibre thrombotique / fibrinolytique endothélial pouvant prédisposer à la thrombose non seulement dans la circulation pulmonaire mais aussi dans les veines périphériques et les artères de la circulation cérébrale, provoquant des accidents vasculaires cérébraux, des thromboses peuvent survenir dans tous les lits artériels y compris celle de la circulation coronarienne et rénale.

La décharge cytokinique inflammatoire provoquée par le SARS-Cov2 active les polynucléaires neutrophiles qui vont produire des pièges extracellulaires (neutrophile extracellulaire traps (TNE)), activer les fonctions pro-coagulantes de l'endothélium, contribuant ainsi à la coagulation et à la formation de thrombus étroitement organisés dans la COVID-19 [62].

L'incidence de la maladie thromboembolique (MTEV) n'a pas été définie ; selon quelques études cette incidence serait accrue chez des patients hospitalisés en soins intensifs (Tab.1).

Auteur	Pays	N	Incidence	Observations
Helms [63]	France	150	16,7 % embolie pulmonaire	Avec prophylaxie
Klok [64]	Pays bas	184	Incidence cumulée de MTEV de 27 % (IC à 95 %, 17 % à 32 %)	Avec prophylaxie
Tavazzi [65]	Italie	54	MTEV 22,2 %	

**Tableau 1 : Incidences d'événements thromboemboliques**

Très peu de données prospectives démontrent les bénéfices de la surveillance des marqueurs de la coagulation ou l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de doses thérapeutiques d'anticoagulants chez les personnes atteintes de COVID-19 en l'absence d'autres indications [66].

Un certain nombre d'essais contrôlés randomisés ont été développés pour évaluer les risques et les avantages de l'anticoagulation chez les patients atteints de COVID-19.

L'intérimaire des conseils sur la reconnaissance et la gestion de la coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19 a été publié par l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [67].

L'American Society of Hematology a élaboré des instructions sur la coagulopathie et la maladie thromboembolique veineuse. Un document supplémentaire qui décrit les problèmes liés à la maladie thrombotique avec des implications pour la prévention et la thérapie a été approuvé par l'ISTH, le Forum nord-américain sur la thrombose,

la Société européenne de médecine vasculaire et l'Union internationale d'angiologie [68].

### ➤ Surveillance des marqueurs de la coagulation chez les patients atteints de COVID-19:

Les patients non hospitalisés atteints de COVID-19 ne doivent pas être systématiquement prélevés pour les paramètres de coagulation, tels que le taux de D-dimères, le temps de prothrombine, le taux de fibrinogène et la numération plaquettaire.

Les paramètres hématologiques et de coagulation sont couramment mesurés chez les patients hospitalisés COVID-19 mais il n'y a pas assez de données pour recommander ou pour guider les décisions de gestion.

### ➤ Prise en charge de la coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19

Chaque fois qu'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire est utilisé, il faut prendre en considération les interactions médicamenteuses potentielles avec d'autres médicaments concomitants.

L'héparine de bas poids moléculaire ou l'héparine non fractionnée peut être préférée en cas d'hospitalisation (1/2 vie courte, s/c, moins interaction médicamenteuse).

Patients ambulatoires recevant de la warfarine qui ne peuvent pas obtenir de surveillance, relai par les anticoagulants oraux directement.

. Les patients avec valves cardiaques, dispositifs d'assistance ventriculaire, fibrillation auriculaire valvulaire ou syndrome des anti-phospholipides ou les patientes qui allaitent doivent continuer le traitement par warfarine.

### ➤ Thérapie anticoagulante ou antiplaquettaire chronique

Les patients atteints de COVID-19 qui prennent un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire pour causes médicales doivent continuer leur traitement sauf survenue d'un saignement important ou contre-indication.

### ➤ Patients avec COVID-19 pris en charge en ambulatoire:

Un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire ne doit pas être initié pour la prophylaxie de la MTEV ou à des doses thérapeutiques.

### ➤ Patients hospitalisés avec COVID-19:

La prophylaxie contre la MTEV, sauf contre-indication, doit être prescrite selon les recommandations habituelles.

Un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire ne doit pas être utilisé pour prévenir la thrombose artérielle. L'anticoagulation est couramment utilisée pour prévenir la thrombo-embolie artérielle chez les patients souffrant d'arythmies cardiaques (pas de données sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des infarctus du myocarde (IDM)).

Les patients atteints de COVID-19 qui subissent un incident thromboembolique ou fortement suspects de maladie thromboembolique à un moment où l'imagerie n'est pas disponible : traitement par des doses thérapeutiques d'anticoagulants.

Il n'y a actuellement pas suffisamment de données pour recommander ou contreindiquer l'utilisation de doses thérapeutiques d'agents antithrombotiques ou thrombolytiques pour la COVID-19 chez les patients admis à l'hôpital. Bien que des preuves existent concernant le risque de coagulopathie au cours de la septicémie, il n'y a aucune preuve convaincante pour montrer qu'un antithrombotique spécifique influencera les résultats chez les personnes avec ou sans COVID-19. La participation à des essais randomisés est à encourager.

Les patients atteints de COVID-19 qui nécessitent une oxygénation extracorporelle par membrane ou qui ont une fonction rénale de remplacement ou qui ont une thrombose des cathéters ou des filtres extracorporels doivent être traités selon les protocoles institutionnels standard pour les personnes sans COVID-19.

### ➤ Patients atteints de COVID-19 à la sortie de l'hôpital

La prophylaxie n'est pas recommandée, sauf pour certains patients à haut risque, selon la FDA qui approuve deux protocoles : le rivaroxaban 10mg / j pendant 31 à 39 jours et bétrixaban 160 mg le jour 1, suivi de bétrixaban 80 mg une fois tous les jours pendant 35 à 42 jours.

Toute décision d'utiliser la prophylaxie de la MTEV doit tenir compte du risque individuel du patient, y compris la mobilité réduite, les risques de saignement et la faisabilité [66].

## V Traitement des co-infections

Les infections secondaires ont été rapportées chez environ 10 % des patients COVID-19 inclus dans des séries publiées des hôpitaux de Chine, d'Europe et des États-Unis, avec une incidence pouvant atteindre 35 % dans les USI. La prescription d'antibiotiques chez les patients hospitalisés en USI est estimée entre 75 et 100 % [69] [70].

De ce fait, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre a été répandue parmi les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et dépasse les taux d'infection secondaire rapportés. L'antibiothérapie continuera d'être prescrite en raison des difficultés à exclure définitivement la pneumonie secondaire ou les surinfections nosocomiales dans de nombreux cas [71].

La prévalence de co-infections ou d'infections secondaires graves liés à la COVID-19 n'a pas été largement décrite mais semble être faible [72].

Parmi les facteurs de risque et les comorbidités qui augmentent la probabilité d'hospitalisation ou de complications chez les patients COVID-19, on retrouve : l'âge avancé, la débilitation, le diabète, les maladies cardio-pulmonaires ou d'autres maladies systémiques sous-jacentes, qui

prédisposent au développement d'une résistance aux antimicrobiens [71].

L'utilisation excessive d'antibiotiques accroît le risque de l'émergence et de la transmission de bactéries multi-résistantes. Les infections causées par ces bactéries sont plus difficiles à traiter et sont associées à des taux de morbidité et de mortalité accrus. Le traitement antibiotique empirique doit être choisi en fonction du diagnostic clinique (pneumonie communautaire, pneumonie nosocomiale), de l'épidémiologie locale et des données sur la sensibilité [73].

## VI Les traitements à visée antivirale

L'expérience acquise lors des précédentes épidémies de MERS-Cov et SARS-CoV et aux connaissances des désordres physiopathologiques de la COVID-19, une approche thérapeutique à été proposée. Les traitements associent un repositionnement des molécules déjà utilisées comme traitement à visée antivirale. On retrouve :

### 🔑 Hydroxychloroquine (HCQ) associée à l'Azithromycine (AZM)

La chloroquine (CQ) ou l'hydroxychloroquine (HCQ) inhibent la production et la libération de TNF et d'IL-6, indiquant que ces molécules peuvent empêcher la survenue de la tempête de cytokines chez les patients infectés par le SARS-COV2 [74].

L'azithromycine (AZM) est un macrolide connu pour ses propriétés immunomodulatrices et antivirales. Des études in vitro ont démontré la capacité de l'AZM à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8, l'IL-6, le TNF alpha, à réduire le stress oxydatif et à moduler les fonctions T-helper. Dans le même temps, il existe de multiples preuves cliniques de l'efficacité de l'AZM dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë et contre le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS).

C'est l'approche HCQ et l'association HCQ et AZM qui a été la plus utilisée dans les essais cliniques.

L'association expose à un allongement de l'intervalle QTc. Compte tenu de la longue demi-vie de l'AZM, jusqu'à 72 heures, et de l'HCQ, jusqu'à 40 jours, la prudence est de mise même lorsque les deux médicaments sont utilisés de manière séquentielle plutôt que concomitante [75].

Une première étude concernant 22 patients comparant HCQ + AZM à HCQ seule et un groupe témoin, a montré que 100 % des patients traités par HCQ + AZM ont négativé leur PCR au 6ème jour, contre 51.7 % chez les patients traités par HCQ uniquement et à 12,5 % chez groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Les principales limites de cette série sont liées à des biais méthodologiques sur l'échantillonnage [76].

Une étude observationnelle rétrospective, multicentrique à New York a évalué l'utilisation de l'HCQ avec et sans AZM dans un échantillon aléatoire de 1438 patients hospitalisés atteints de COVID-19. Les patients ont été classés en quatre groupes de traitement : HCQ plus AZM, HCQ seule, AZM seule ou aucun des deux médicaments. Le critère de jugement principal était la mortalité à l'hôpital et le critère de jugement secondaire était l'arrêt cardiaque et l'arythmie ou l'allongement de l'intervalle QT.

Les résultats suggèrent que, bien que l'HCQ et l'AZM ne soient pas associées à un risque accru de décès à l'hôpital, l'association d'HCQ et d'AZM peut être associée à un risque accru d'arrêt cardiaque [77].

80 patients hospitalisés à Marseille pour COVID-19 ont été traités par sulfate d'HCQ 200 mg trois fois par jour pendant 10 jours plus AZM 500 mg à j1 puis 250mg/j/ les 4 jours suivants. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le traitement était d'environ 5 jours. Une oxygénothérapie ou un transfert en unité de soins intensifs (USI) après  $\geq 3$  jours de traitement a été nécessaire.

Quels sont les résultats cliniques de cette étude ?

Un patient (1,2 %) est décédé, trois patients (3,8 %) ont nécessité un transfert aux soins intensifs et 12 patients (15 %) ont nécessité une oxygénothérapie.

Soixante-cinq patients (81,2 %) ont été renvoyés à domicile ou transférés dans d'autres unités pour un traitement continu ; 14 patients (17,4 %) étaient toujours hospitalisés lorsque les résultats de l'étude ont été publiés.

Quels sont les résultats de laboratoire de cette étude ?

La recherche du matériel génétique du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé (NP) était négative chez 83 % des patients à J7 et 93 % des patients au J8.

Dans le sous-groupe de patients ayant subi des cultures virales d'échantillons respiratoires à J5, les résultats étaient négatifs pour 97,5 %.

Les multiples problèmes liés à la conception de l'essai et l'absence de groupe témoin limitent l'utilité de cette étude pour éclairer les recommandations [78].

Une série prospective en France a évalué 11 patients hospitalisés pour COVID-19. 8 patients sur 10 (80 %, intervalle de confiance à 95 % : 49–94) des patients ayant reçu de l'HCQ plus AZM n'avaient pas une clairance virale rapide. L'étude des modifications de l'intervalle QTc chez les patients ayant reçu de l'HCQ plus AZM n'a pu être concluante en raison de la petite taille de l'échantillon [79].

Plusieurs rapports démontrent que l'utilisation concomitante d'HCQ et d'AZM peut prolonger l'intervalle QTc. Dans une étude observationnelle, l'HCQ associée à l'AZM a été associée à une augmentation du risque d'arrêt cardiaque. L'utilisation de cette association justifie une surveillance étroite [80] [81] [82].

### Lopinavir/Ritonavir (Lpr/r)

La réplication du SARS-CoV-2 dépend du clivage des polyprotéines en une ARN polymérase ARN-dépendante et une hélicase [83].

Les enzymes responsables de ce clivage sont deux protéases : la protéase de type 3-chymotrypsine (3CLpro) et la protéase de type papaine (PLpro).

Le Lopinavir/ritonavir est un inhibiteur de la protéase 3CLpro in vitro, qui semble être hautement conservée dans le SRAS-CoV-2 [84] [85].

Bien que le Lpr/r ait une activité in vitro contre le SRAS-CoV, on pense qu'il a un faible indice de sélectivité, ce qui indique que des niveaux plus élevés, et donc toxiques, du médicament pourraient être nécessaires pour obtenir une inhibition significative in vivo [86].

Le Lpr/r est excrété par le tractus gastro-intestinal, pourrait exposer les entérocytes des patients infectés par un coronavirus à des concentrations toxiques du médicament [87].

La pharmacodynamie des inhibiteurs de la protéase du VIH soulève des inquiétudes quant à la possibilité d'atteindre des concentrations médicamenteuses capables d'inhiber la protéase du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). De plus, le Lpr/r n'a pas montré d'efficacité dans un petit essai contrôlé randomisé chez des patients atteints de COVID-19.

Dans une série de cas, 08 patients atteints de COVID-19 ont été traités par lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg par voie orale deux fois par jour et ont eu des concentrations plasmatiques minimales de lopinavir prélevées et dosées par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem.

Seuls les niveaux minimaux de lopinavir ont été quantifiés = 13,6 µg / mL. Après correction de la liaison aux protéines, les niveaux minimaux devraient être environ 60 à 120 fois plus élevés pour atteindre la concentration efficace semi-maximale in vitro (CE50) pour le SRAS-CoV-2. Des doses typiques de Lpr/r sont bien inférieures aux niveaux qui peuvent être nécessaires pour inhiber le SRAS-CoV-2 [88].

Un autre essai contrôlé randomisé du Lpr/r par rapport au traitement standard pour COVID-19, a concerné 199 patients pour recevoir le lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours ou traitement standard (TS).

Les résultats ont montré un taux de mortalité plus faible, mais non statistiquement significatif, pour le

groupe Lpr/r (19,2 %) comparativement au groupe TS (25,0 %), et un séjour médian en USI plus court pour les patients du groupe Lpr/r que ceux du groupe TS (6 j vs 11 j; différence de -5 jours; IC= 95 %, -9 à 0 jour).

La durée des séjours à l'hôpital et le délai d'élimination de l'ARN viral des échantillons des voies respiratoires ne différaient pas entre les bras Lpr/r et TS.

Les nausées, les vomissements et la diarrhée étaient tous plus fréquents dans le groupe traité par Lpr/r.

Les évaluations de l'amélioration clinique ont pu être affecté par le fait que l'étude n'a pas été conduite en aveugle.

Un essai randomisé de taille moyenne n'a pas réussi à trouver un bénéfice virologique ou clinique du Lpr/r par rapport au TS [89].

### 👉 Lpr/r plus Interféron Bêta-1b plus Ribavirine et COVID-19

Un essai clinique ouvert de phase 2 a randomisé 127 participants atteints de COVID-19, 2:1 pour recevoir soit un cycle de 14 jours d'une thérapie combinée comprenant de l'interféron bêta-1b 8 millions d'unités internationales administrées par voie sous-cutanée tous les jours en alternance (1-3 en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes) plus lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg par voie orale toutes les 12 heures et ribavirine 400 mg par voie orale toutes les 12 heures, ou une cure de 14 jours de lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg toutes les 12 heures seul.

Dans le groupe de traitement d'association, ceux qui ont été admis moins de 7 jours après l'apparition des symptômes (n = 52) ont reçu une trithérapie ; cependant, l'interféron bêta-1b n'a pas été inclus dans le schéma thérapeutique pour ceux qui ont été admis  $\geq$  7 jours après l'apparition des symptômes (n = 34) en raison de préoccupations concernant son potentiel d'effets inflammatoires. La population de l'étude était composée de patients hospitalisés à Hong Kong ; l'âge médian était de 52 ans et le délai médian entre l'apparition des symptômes et le recrutement était de 5 jours. Seuls 12 % à 14 %

des participants étaient sous oxygène d'appoint, et un seul participant était ventilé mécaniquement.

L'impact clinique positif de l'association thérapeutique a été limité à ceux qui ont été hospitalisés moins de 7 jours après l'apparition des symptômes.

Cette étude ne permet nide soutenir ni de réfuter l'utilisation du Lpr/r avec ou sans ribavirine chez les patients atteints de COVID-19 [90].

### 👉 Lpr/r par rapport à l'Umifénovir par rapport à la norme de soins

Dans un essai portant sur 86 patients hospitalisés atteints de COVID-19 d'intensité légère à modérée, 34 patients ont été randomisés pour recevoir du lopinavir / ritonavir, 35 patients ont reçu l'umifénovir antiviral à large spectre, et 17 patients ont reçu TS.

Le temps nécessaire à un prélèvement d'acide nucléique pharyngé SARS-CoV-2 négatif était similaire entre les deux groupes. Les patients qui ont reçu du Lpr/r ont obtenu un prélèvement d'acide nucléique pharyngé SARS-CoV-2 négatif à une moyenne de 9 jours (écart-type [ET]  $\pm$  5,0 jours) et ceux qui ont reçu une TS l'ont atteint à une moyenne de 9,3 jours (ET  $\pm$  5,2 jours).

Une progression vers une maladie grave est survenue chez six patients du bras Lpr/r (18 %) et deux patients ayant reçu du TS (12 %).

Deux patients se sont aggravés ; les deux ont été randomisés pour recevoir du lopinavir / ritonavir.

Les principales limites de cette étude sont la taille de l'échantillon et le fait que l'étude n'a pas été menée en aveugle.

L'efficacité de l'umifénovir dans le traitement du COVID-19 est inconnue. [91]

### 👉 Remdesivir (RDV)

Le RDV est un médicament nucléotidique expérimental intraveineux (IV) d'un analogue de l'adénosine. Le RDV se lie à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral, inhibant la réplication virale par l'arrêt prématuré de la transcription de l'ARN. Il a démontré une activité in vitro contre le

coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) [92].

Dans un modèle macaque rhésus d'infection par le SRAS-CoV-2, le traitement par le RDV a été initié peu après l'inoculation. Les animaux traités par RDV présentaient des taux de virus plus faibles dans les poumons et moins de lésions pulmonaires que les animaux témoins [93].

Une étude multinationale, randomisée et contrôlée par placebo (Adaptive COVID-19 Treatment Trial [ACTT]) a inclus 1 063 patients hospitalisés atteints de COVID-19, avec des preuves d'infection des voies respiratoires inférieures, qui ont reçu soit du RDV soit un placebo pendant 10 jours (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité).

Les participants qui ont reçu du RDV ont eu un temps de récupération clinique plus court que ceux qui ont reçu un placebo (temps de récupération médian de 11 jours contre 15 jours, respectivement).

L'analyse préliminaire a également révélé que les patients présentant les preuves les plus claires d'un bénéfice clinique du RDV étaient ceux qui avaient besoin d'un supplément d'oxygène mais qui n'avaient pas besoin d'oxygène à haut débit, de ventilation non invasive ou mécanique ou d'ECMO au départ (n = 421). Dans ce sous-groupe, ceux qui ont reçu le RDV ont eu un temps de récupération plus court que ceux qui ont reçu le placebo (taux de récupération ratio 1,47 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1,17-1,84); dans une analyse post-hoc des décès au jour 14, le RDV a semblé conférer un bénéfice de survie (hazard ratio [HR] pour le décès 0,22; IC à 95 %, 0,08–0,58).

Chez les patients ayant nécessité de l'oxygène à haut débit ou une ventilation non invasive au départ (n = 197), aucune différence de temps de récupération n'a été observée entre les groupes RDV et placebo (taux de récupération 1,20 ; IC 95 %, 0,79-1,81).

Il n'y a pas eu de bénéfice observé du RDV chez les patients atteints de COVID-19 léger ou modéré ; cependant, le nombre de participants dans ces catégories était relativement faible. Cette étude n'a pas été en mesure de détecter les différences au sein des sous-groupes.

Dans l'analyse post-hoc des décès au jour 14, il n'y avait aucune preuve que le RDV avait un impact sur le taux de mortalité dans ce sous-groupe (HR 1,06 ; IC à 95 %, 0,59-1,92) [94].

Les données d'un essai multinational en ouvert portant sur des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère ont montré que le traitement par RDV pendant 5 ou 10 jours avait un bénéfice clinique similaire. La durée optimale du traitement pour les patients qui ne s'améliorent pas après 5 jours de traitement par le RDV n'est pas claire. En l'absence de données, certains experts envisagent de prolonger la durée totale du traitement par le RDV jusqu'à 10 jours chez les patients qui ne s'améliorent pas après 5 jours de RDV [95].

Un essai contrôlé randomisé du RDV versus placebo pour COVID-19 sévère, multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé par placebo a été mené en Chine pour évaluer des schémas thérapeutiques chez des patients atteints de COVID-19 sévère en Chine. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : 1 groupe recevant le RDV IV et un groupe placebo, pendant 10 jours. L'utilisation concomitante de lopinavir / ritonavir, de corticostéroïdes et d'interféron était autorisée. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le délai avant l'amélioration clinique, défini comme une amélioration sur une échelle ordinale ou comme une sortie vivante de l'hôpital, selon la première éventualité. La taille de l'échantillon prévue était de 453 patients.

Il n'y avait pas de différence dans le délai d'amélioration clinique, de mortalité à 28 jours ou de taux de clairance virale entre les patients traités par RDV et les patients traités par placebo.

Le RDV peut être administré avec des inducteurs faibles à modérés ou avec des inhibiteurs puissants du CYP450, de l'OATP ou de la P-gp. Une forte induction peut réduire légèrement les taux de RDV. La pertinence clinique des niveaux inférieurs de RDV est inconnue. Sur la base des informations fournies par Gilead (communication écrite, juillet 2020), l'utilisation du RDV avec des inducteurs puissants (la rifampicine) n'est pas recommandée.

Une réduction minimale ou nulle de l'exposition au RDV est attendue lorsque le RDV est coadministré avec la DXM, selon les

informations fournies par Gilead (communication écrite, juillet 2020). La chloroquine ou l'HQC peuvent diminuer l'activité antivirale du RDV ; la co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée [96].

### 🔗 Produits dérivés du sang

Compte tenu de la tempête cytokinique que provoque le coronavirus 2, des agents qui modulent la réponse immunitaire, présents dans les produits dérivés du sang humain (plasma du convalescent, produits d'immunoglobulines) sont étudiés comme traitements d'appoint pour la prise en charge des patients atteints du COVID-19 modéré à critique [97].

Ces produits hétérogènes sont supposés avoir soit des propriétés antivirales directes, comme avec le plasma de convalescents, et /ou des effets immunomodulateurs comme ceux observés avec les cellules souches mésenchymateuses [98].

Certains produits dérivés du sang humain sont obtenus d'individus qui se sont rétablis de l'infection COVID-19 [99] [100].

D'autres agents, qui comprennent les thérapeutiques actuellement approuvés pour le traitement d'autres infections et/ou syndromes inflammatoires, comme les glucocorticoïdes (qui possèdent un large éventail de mécanismes pour abroger l'inflammation systémique) et des anti-inflammatoires plus ciblés (comme les inhibiteurs d'interleukines, interférons, inhibiteurs de kinase et autres) sont en cours d'évaluation [101] [102] [103] [104] [105].

### 🔗 Plasma du convalescent de la COVID-19 :

Le plasma de donneurs qui se sont rétablis de la COVID-19 peut contenir des anticorps anti-SARS-CoV-2 qui peuvent aider à supprimer le virus et à modifier la réponse inflammatoire [106].

En réponse à l'épidémie de COVID-19 aux États-Unis, la FDA américaine en collaboration avec la Mayo Clinic et la communauté nationale des banques de sang a élaboré un programme national d'accès élargi (PAE) pour recueillir et

distribuer du plasma de convalescents fourni par des patients ayant contracté la COVID-19.

L'incidence de tous les événements indésirables graves (EIG), y compris le taux de mortalité (0,3 %), dans les 4 premières heures suivant la transfusion était inférieure à 1 % représentés par : la surcharge circulatoire associée à la transfusion, les lésions pulmonaires aiguës liées à la transfusion, réactions allergiques et décès. Le taux de mortalité à 7 jours était de 14,9 % [107].

### 🔗 Immunoglobulines Intraveineuses (IGIV)

Une étude de cohorte rétrospective non randomisée multicentrique sur les IgIV pour le traitement du COVID-19 a été menée en Chine entre Décembre 2019 et Mars 2020. Il a été retrouvé une différence de mortalité à 28 et 60 jours entre 174 patients (41 % en état critique) ayant reçu des IgIV et 151 patients (1 % en état critique) qui n'ont pas reçu d'IgIV.

La durée médiane de la maladie était également plus longue (31 jours dans le groupe IVIG vs 23 jours dans le groupe non-IVIG). Une analyse de sous-groupes limitée aux patients en état critique a suggéré un bénéfice de mortalité à 28 jours, ce qui n'était plus significatif à 60 jours.

Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter en raison des limites de l'étude, comme l'absence de randomisation, la constitution de groupes inhomogènes ou la conception de l'étude.

En particulier, les patients du groupe IVIG étaient plus âgés et plus susceptibles d'avoir une maladie coronarienne que ceux du groupe non-IVG.

De plus, le groupe IVIG comptait une proportion plus élevée de patients atteints d'une maladie COVID-19 sévère.

Les patients des deux groupes ont également reçu de nombreux traitements concomitants pour la COVID-19.

L'application de l'IGIV au stade précoce (admission  $\leq$  7 jours) avec une dose élevée ( $>$  15 g / j) a montré une réduction significative de la

mortalité à 60 jours chez les patients de type critique [108].

### 👉 Cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Les CSM sont des produits expérimentaux qui ont été étudiés de manière approfondie pour de larges applications cliniques en médecine régénérative et pour leurs propriétés immunomodulatrices.

Il est émis l'hypothèse que les CSM pourraient réduire la lésion pulmonaire aiguë et inhiber la réponse inflammatoire à médiation cellulaire induite par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-COV-2). De plus, les CSM sont dépourvus du récepteur de l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine que le SARS-COV-2 utilise pour l'entrée virale dans les cellules ; par conséquent, les CSM sont résistants à l'infection [109][110].

Les risques associés à la transfusion CSM semblent rares. Les risques potentiels incluent l'échec des cellules à fonctionner comme prévu, la possibilité que les CSM se multiplient ou se transforment en types de cellules inappropriés, la contamination du produit, la croissance de tumeurs, les infections, la formation de thrombus et les réactions au site d'administration.

### 👉 Immunomodulateurs en cours d'évaluation pour le traitement du COVID-19

#### ➤ L'interféron alpha et beta

L'IFN- $\lambda$  active principalement les cellules épithéliales et réduit l'activité pro-inflammatoire médiée par les macrophages mononucléaires de l'IFN- $\alpha\beta$ . De plus, l'IFN- $\lambda$  inhibe le recrutement des neutrophiles vers les sites d'inflammation. Le SRAS-CoV et le MERS-CoV infectent principalement les cellules épithéliales alvéolaires (AEC). L'IFN- $\lambda$  active les gènes antiviraux dans les cellules épithéliales, exerçant ainsi des effets antiviraux sans sur-stimuler le système immunitaire humain [111].

Un essai clinique ouvert de phase 2 a randomisé 127 participants COVID-19 (âge médian 52 ans) en 02 groupes individualisés : un groupe témoin

hospitalisés  $\geq 7$  jours après l'apparition des symptômes traités par lopinavir / ritonavir avec adjonction de ribavirine pour les cas sévères et un groupe de patients hospitalisés dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19 traités par trithérapie : lopinavir / ritonavir + interféron bêta-1b.

Le temps nécessaire pour obtenir un résultat négatif lors d'un test de réaction en chaîne par polymérase SARS-CoV-2 sur un écouvillon NP (PCR) était plus court dans le groupe de traitement d'association que dans le groupe témoin (médiane 7 jours vs 12 jours,  $P = 0,001$ ). Le groupe de combinaison a eu une amélioration clinique plus rapide et un séjour hospitalier plus court (9 jours contre 14,5 jours,  $p = 0,016$ ). Il n'y avait aucune différence dans l'utilisation de l'oxygène entre les groupes.

L'effet antiviral et clinique était plus prononcé chez les patients hospitalisés dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes suggérant que l'interféron bêta-1b avec ou sans ribavirine était la composante essentielle de la thérapie antivirale combinée.

L'étude ne fournit aucune information sur l'effet de l'interféron bêta-1b administré  $\geq 7$  jours après l'apparition des symptômes.

La trithérapie antivirale précoce ( $<7$  jours) incluant lopinavir-ritonavir et l'interféron beta-1b permet d'atténuer les symptômes et de raccourcir la durée de l'excrétion virale et donc du séjour à l'hôpital chez les patients atteints de pneumonie à COVID-19 dans sa forme légère à modérée [112].

#### ➤ Inhibiteur de l'interleukine1 (IL1)

Anakinra est un antagoniste d'IL1 beta ; il a considérablement amélioré le taux de survie à 28 jours des patients atteints de septicémie sévère [113].

Dans une cohorte rétrospective de patients atteints de COVID-19 et de SDRA traités par VNI en dehors de l'USI, le traitement par Anakinra à forte dose était associé à une amélioration clinique chez 72 % des patients [114].

### ➤ Inhibiteur de l'interleukine 6 (IL6)

L'IL-6 est produite par les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes ; son taux sérique est significativement augmenté chez les patients atteints de COVID-19 dans sa forme grave [111].

Les inhibiteurs de l'Interleukine-6 sont des anticorps monoclonaux humanisés recombinants (sarilumab, siltuximab, tocilizumab)

Le tocilizumab, très efficace pour lutter contre le syndrome de libération des cytokines, soulève la possibilité qu'il soit bénéfique pour contrer une tempête des cytokines, complication inflammatoire systémique sévère aiguë [115].

L'essai CORIMUNO-TOCI est un essai randomisé en ouvert portant sur des patients hospitalisés atteints de COVID-19 modérée ou sévère, randomisés pour recevoir le tocilizumab plus les soins standard (n = 65) ou les soins standard seuls (n = 64). La proportion de patients décédés ou qui nécessitaient une ventilation (invasive ou pas) étaient plus faible dans le groupe tocilizumab que dans le groupe de soins standard [116].

## VII Traitement médicamenteux prophylactique

### 👉 La vaccination

Le but de la vaccination est d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante du SARS-CoV-2. La cible antigénique utilisé dans les vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV est la sous-unité S1 de la protéine Spike [117].

L'induction d'une réponse mémoire lymphocytaire T pourrait également permettre de prévenir les formes sévères de l'infection, comme prouvé dans l'infection à SARS-CoV-1 [118].

L'immunité croisée possible induite par des vaccins dirigés contre SARS-CoV-1 pourrait cibler en même temps le SARS-CoV-2 [119].

## VIII Conclusion

En se basant sur la physiopathologie des infections des deux coronavirus déjà connus, des cibles thérapeutiques ont été identifiées et ont

permis d'établir des protocoles d'essais cliniques relatifs à l'infection par le SARS-CoV-2. Les résultats de ces essais sont limités du fait des insuffisances méthodologiques, d'où la difficulté de leur adoption consensuelle.

Aucun traitement à action antivirale n'est validé pour traiter la COVID-19. Concernant les immunomodulateurs et soins de supports, les glucocorticoïdes sont retenus dans le traitement de l'infection à la phase précoce et chez les cas sévères et critiques. L'oxygène quand il est indiqué, est délivré de préférence par des moyens non invasifs.

Le traitement anticoagulant prophylactique ou curatif garde ses indications habituelles.

Enfin la vaccination représente comme pour toutes les infections LE traitement prophylactique idéal, sa conception n'est toujours pas finalisée.

## IX Bibliographie

1. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* 80 (2020) 607–613
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019(COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>.
3. P. Bossi , A. Guihot, S. Ansart, F. Bricaire. Actualités sur le syndrome respiratoire aigu sévère. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 672–680
4. Hisham Momattin, Anfal Y. Al-Ali, and Jaffar A. Al-Tawfiq. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis*. Jul-Aug 2019;30:9-18.
5. Tawalah H., Al-Qabandi S., Sadiq M., Chehadeh C., Al-Hujailan G., Al-Qaseer M. The most effective therapeutic regimen for patients with severe Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *J Infect Dis Ther*. 2015;03:1–5.
6. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1090–1095.
7. Beigel J.H., Voell J., Kumar P., Raviprakash K., Wu H., Jiao J.-A. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1000–1009.
8. Zhou Y-H , Qin Y-Y , Lu Y-Q , Sun F , Yang S , Harypursat V , et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J* 2020(00) E020-E. chi .
9. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
10. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the

- treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406.
11. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116.
  12. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W, Alexander PE. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):276-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186831>.
  13. Villar, J and al. DXM treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory) Vol 8 March 2020.
  14. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. DXM in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
  15. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32341331>.
  16. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
  17. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delasRevillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.17.20133579v1>.
  18. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32427279>.
  19. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* Published online September 2, 2020.
  20. Bruno M. Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.17021 Published online September 2, 2020.
  21. Lamontagne, F and al. A living WHO guideline on drugs COVID-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
  22. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30(6):1390-1394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271685>.
  23. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32000806>.
  24. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>.
  25. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412606>.
  26. Bamford P, Bentley A, Dean J, Whitmore D, Wilson-Baig N. ICS guidance for prone positioning of the conscious COVID patient. *Intensive Care Society*. 2020. Available at: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>. Accessed May 14, 2020.
  27. Society for Maternal Fetal Medicine. Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19. 2020. Available at: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/S\\_MFM\\_COVID\\_Management\\_of\\_COVID\\_pos\\_preg\\_patients\\_4-30-20\\_final.pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/S_MFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf). Accessed: May 20, 2020.
  28. Nyren S, Mure M, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SG. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 1999;86(4):1135-1141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194194>.
  29. B Rochweg L, Brochard MW, Elliott Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50
  30. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45(7):e727-e733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28441237>.
  31. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701227>
  32. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981908>.
  33. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(2):226-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780231>.
  34. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563403>.
  35. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1017-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366443>.
  36. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(4):382-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30884185>.
  37. Esquinas AM, Egbert Pravin Kumar S, Scala R, et al. Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):427-438.

- Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445941>.
38. He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2019;23(1):300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31484582>.
  39. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718-1728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810114>.
  40. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020. Epub 2020/02/28. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9. PubMed PMID: 32105633.
  41. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, Friedrich JO, Pinto R, Simel DL et al. Will this patient be difficult to intubate?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2019;321(5):493-503. Epub 2019/02/06. doi: 10.1001/jama.2018.21413. PubMed PMID: 30721300.
  42. A. Combes, D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoué, C. Guervilly, D. Silva, L. Zafrani et P. Tirot, «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome,» *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 121, pp. 1965-1975, 2018
  43. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527855>.
  44. Lu D, Zhang J, Ma C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z GerontolGeriatr*. 2018;51(4):435-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477055>.
  45. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):392-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677871>.  
Son indication peut être plus adaptée aux formes graves de COVID19
  46. Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Zinc fact sheet for health professionals. 2020. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>. Accessed June 26, 2020.
  47. Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>.
  48. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1527-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959467>.
  49. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1371-1384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036563>.
  50. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271834>.
  51. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020;12(4). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340216>.
  52. Philip Carlucci and coll. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1>.
  53. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527855>.
  54. Lu D, Zhang J, Ma C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z GerontolGeriatr*. 2018;51(4):435-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477055>.
  55. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):392-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677871>.
  56. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31550254>.
  57. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202713>.
  58. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed
  59. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.
  60. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201335>.
  61. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
  62. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
  63. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; [Preprint]. Available at: [https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863\\_author\\_proof.pdf](https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863_author_proof.pdf).
  64. [64]Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>. Une étude italienne a révélé un taux de MTEV de 22,2 %.
  65. Tavazzi G, Civardi L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent

- call for ultrasound screening. *Intensive Care Med.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322918>.
66. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed
  67. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020;18(5):1023-1026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32338827>.
  68. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>.
  69. Clancy Cj and al. Covid-19, superinfections and antimicrobial development : what can we expect? *Clin Infect Dis* 2020.
  70. O'Neil J and al. Review on antimicrobial resistance: talking a crisis for the health and wealth of nations. 2014.
  71. Cornelius J. and al. Pro : The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC Antimicrob Resist* doi:10.1093/jacamr/dlaa049.
  72. R. TM, L. Moore, N. Zhu, N. Ranganathan, K. Skolimowska, M. Gilchrist et al, «Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing,» *Clin Infect Dis*, 2020.
  73. Infectious Disease Society of America et l'American Thoracic Society ont publié des [lignes directrices sur le traitement de la pneumonie](#)
  74. J G , Z T , X Y . Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14 (1):72-3 PubMed PMID: 32074550 .
  75. Institute for Safe Medication Practices. Patient taking HCQ right after discontinuing azithromycin develops QTc prolongation and cardiac arrest. *ISMP Medication Safety Alert! Acute Care.* April 9, 2020. Available at: <https://ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-9-2020/covid-19>. Accessed July 1, 2020.
  76. Gautret P, et al. International Journal of Antimicrobial Agents 2020 – DOI :10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 [https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/HCQ\\_final\\_DOI\\_IJAA.pdf](https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/HCQ_final_DOI_IJAA.pdf)
  77. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with HCQ or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493-2502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>.
  78. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of HCQ and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289548>.
  79. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of HCQ and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240719>.
  80. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with HCQ and azithromycin. *Nat Med.* 2020;26(6):808-809. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>.
  81. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of HCQ with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020:e201834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356863>.
  82. Bessiere F, Rocchia H, Deliniere A, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with HCQ alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* 2020:e201787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356858>.
  83. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868298>.
  84. Tahir ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC715627/>.
  85. Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics.* 2020;47(2):119-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173287>.
  86. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004;31(1):69-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288617>.
  87. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of Lpr/r in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565>.
  88. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med.* 2020;M20-1550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422065>.
  89. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>.
  90. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.
  91. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med.* 2020; In press. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266634020300015>.
  92. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. RDV and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.

- Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>.
93. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of RDV in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516797>.
  94. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. RDV for the treatment of COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>.
  95. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/137566/download>. Accessed July 23, 2020.
  96. Food and Drug Administration. RDV by Gilead Sciences: FDA warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/RDV-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce>. Accessed July 2, 2020.
  97. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e438-e436. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30120-X/fulltext#secsectitle10](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30120-X/fulltext#secsectitle10).
  98. Shetty AK. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for combating coronavirus (COVID-19)-induced pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):462-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>.
  99. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20065623v3>.
  100. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030060>.
  101. Horby P, Shen Lim W, Emberson J, et al. Effect of DXM in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>.
  102. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584195>.
  103. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350134>.
  104. Zhou Q, Wei X, Xiang X, et al. Interferon- $\alpha$ 2b treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20042580v1>.
  105. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>.
  106. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497196>.
  107. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32525844>.
  108. Shao Z, Feng Y, Zhong L, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020;Preprint.
  109. Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>. Accessed July 2, 2020.
  110. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int*. 2019;9628536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093291>.
  111. Q. Ye, B. Wang and J. Mao. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* 80 (2020) 607–613 609.
  112. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *COVID-19 Treatment Guidelines* 126. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.
  113. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Critical Care Med* 2016; 44 (2):275–81 PubMed PMID: 26584195. eng .
  114. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*. 2020;2(6): e325-e331. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext).
  115. Toshio Tanaka, Masashi Narazaki, Tadimitsu Kishimoto. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* (2016) 8(8), 959–970.
  116. Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia [press release]. 2020.
  117. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:226–36.[114] Wang Q, Wong G, Lu G, Yan J, Gao GF. MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics. *Antiviral Res* 2016;133:165–77.
  118. Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014;88:11034–44.
  119. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:382–5.

## Que sait-on de la COVID-19 chez l'enfant

MS. Ladj, S. Touri, L. Smati, R. Boukari  
 Université Alger 1, Faculté de Médecine  
 Université de Blida. Faculté de Médecine  
 ms.ladj@univ-alger.dz

### Résumé

La COVID 19 est une maladie essentiellement de l'adulte. Depuis la première description pédiatrique, en Chine en janvier 2020, plusieurs interrogations ont concerné l'impact de cette nouvelle maladie infectieuse émergente chez l'enfant. Selon les données de la littérature, il ressort essentiellement que la contamination est intrafamiliale et que l'expression clinique est le plus souvent modérée. Les enfants sont à la fois moins fréquemment symptomatiques, s'infectent moins souvent et sont moins contagieux que les adultes. Les cas graves sont rares et sont surtout liés à l'entité : syndrome inflammatoire multi systémique chez les enfants (MIS-C).

### Summary

COVID 19 is primarily an adult disease. Since the first pediatric description, in China in January 2020, several questions have concerned the impact of this new emerging infectious disease in children. According to the data in the literature, it essentially emerges that the contamination is intrafamilial and that the clinical expression is most often moderate. Children are symptomatic less frequently, become infected less often and are less contagious than adults. Serious cases are rare and are mainly related to the entity: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

**Mots clés :** COVID19, Enfant, MIS-C, SARS-CoV-2

## I Introduction

**D**epuis la mi-décembre 2019, une infection respiratoire aiguë hautement transmissible s'est répandue à Wuhan, en Chine. La maladie d'abord épidémique localisée, s'est propagée rapidement hors de la Chine pour atteindre plus de 197 autres pays du globe au mois de Juillet 2020 [1].

Le séquençage du génome du virus isolé des voies respiratoires inférieures d'un patient le 10 janvier 2020 a confirmé qu'il s'agit d'un nouveau type de coronavirus nommé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) « nouveau coronavirus 2019 : nCoV 2019 ».

L'agent étiologique a été dénommé : « Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SARS-

CoV-2) » et la maladie qu'il induit est appelée : COVID-19.

Le 12 mars 2020, l'OMS a annoncé que la COVID-19 est devenue pandémie [2].

La pandémie de coronavirus 2019 (Covid-19) continue de causer des maladies catastrophiques dans le monde entier, mais partout les enfants sont relativement épargnés.

Depuis la première description pédiatrique, en Chine en janvier 2020 [3], plusieurs interrogations ont concerné l'impact de cette nouvelle maladie infectieuse émergente chez l'enfant.

Ce travail consiste en une mise au point concernant les particularités du COVID19 chez les enfants décrites à ce jour.

### 👉 Quel impact de la COVID 19 chez l'enfant ?

L'impact de cette nouvelle maladie sur les enfants semble faible au vu de l'évaluation des enfants infectés en Chine, en Europe et aux Etats Unis.

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans représentent 1 à 5 % de l'ensemble des cas décrits à ce jour [4].

Les enfants qui contractent le virus sont majoritairement atteints d'une maladie légère. Les formes sévères et critiques sont rares et les décès sont exceptionnels.

**Wu et Mc Googan** ont publié dans le JAMA le 24 février, les 72 314 premiers cas de COVID19. La population pédiatrique ne représentait que 2 % des cas enregistrés. Il n'y avait aucun décès chez les enfants de moins de 9 ans [5].

**Dong et al** rapportent en février 2020, une série pédiatrique de 2143 cas (dont 731 cas confirmés). L'âge médian était de 7 ans (extrêmes 2 à 13 ans). Plus de 94 % des enfants étaient soit asymptomatiques, soit présentaient des signes minimes ou modérées. Parmi les 112 cas sévères (détresse respiratoire avec saturation en oxygène <92 %), 60 % étaient âgés de moins de 5 ans, 30 % moins de 1 an et parmi les 13 cas critiques (SDRA et/ou défaillances d'organe), 7 enfants étaient âgés de moins de 1 an. Un décès a été déploré chez un enfant de 14 ans [6].

**Tagarro et al** ont publié une série de 365 enfants testés dans 30 hôpitaux secondaires et tertiaires à Madrid entre le 2 et le 16 mars 2020. Les tests étaient réalisés chez les enfants hospitalisés, avec ou sans comorbidités et les enfants avec symptômes compatibles avec le COVID19. Le taux de positivité des prélèvements était d'environ 6 % la première semaine et de 11 % à la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine. Parmi les 41 enfants positifs, 4 ont eu besoin d'un support respiratoire (optiflow, VNI ou intubation) et 11 avaient des comorbidités [7].

**En Algérie** : Au 27 juin, les cas de Covid-19, PCR+ déclarés chez les moins de 15 ans sont de 373 dont 19 chez les moins de 1 an ; ce qui représente 2, 9 % du total des cas (13 019). Deux décès ont été notifiés : un survenu le 06 avril chez une fillette de 9 ans résidant dans la wilaya de Ouargla (traitée par des antis inflammatoires pour une angine, puis revenue dans le cadre de l'urgence et décédée rapidement) et un autre déclaré le 20 mai dans la wilaya d'Alger au CHU Mustapha (une fille âgée de 8 ans suivie pour aplasie médullaire, admise pour vascularite

digestive puis décédée en réanimation le 18 mai). Ce qui donne deux décès de moins de 15 ans sur un total de 892 décès PCR+ notifiés, soit un pourcentage de 0, 22 %.

Les taux d'incidence est de 2, 94 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Le taux de mortalité est de 0, 02 décès pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Le taux de létalité est de 0, 54 % pour les moins de 15 ans. Il est de 0 pour les moins d'un an (zéro décès déclarés) et de 0, 56 % chez les 1-14 ans (2 décès sur 354 covid-19) [8]. (Tableau 1)

Tranches d'âge	Cas	Incidence	Décès	Taux de mortalité	Taux de létalité (%)
0-14 ans	373	2, 94	2	0, 02	0, 54
15-24 ans	605	9, 32	1	0, 02	0, 17
25-49 ans	5 301	33, 06	79	0, 49	1, 49
50-59 ans	2 196	62, 32	145	4, 11	6, 60
≥ 60 ans	3 812	98, 17	658	16, 94	17, 26
National	13 019	30, 6	885	2, 10	6, 80

**Tab 1 : Données épidémiologiques au 27 juin 2020.**  
(Source : Institut National de Santé Publique)

### 👉 Quelle symptomatologie clinique chez l'enfant ?

Les principales descriptions cliniques chez l'enfant ont été rapportées par deux séries américaine et chinoise ayant intéressé respectivement : 291 cas et 171 cas de COVID-19 confirmés [9, 10].

La symptomatologie clinique du COVID 19 pédiatrique est polymorphe, le plus souvent modérée. Cependant plusieurs formes cliniques sont décrites.

### ➤ Formes cliniques classées selon la sévérité.

#### Infection asymptomatique :

Il s'agit de patients ayant un test PCR-nCov19 positif mais qui ne présentent aucun symptôme clinique et ont une imagerie thoracique normale. Ces formes rapportées dans des grandes séries pédiatriques représentent environ 15 % [6, 9, 10].

Néanmoins, une imagerie compatible avec une pneumonie a été décrite chez 12 enfants asymptomatiques sur une série chinoise de 171 patients [10].

### Infection des voies aériennes supérieures :

Les symptômes sont souvent non spécifiques : fièvre, toux, mal de gorge, congestion nasale, céphalées, douleurs musculaires.

- L'examen physique montre une congestion du pharynx sans aucune anomalie auscultatoire. Certains cas peuvent ne pas présenter de fièvre ou ne présenter que des symptômes digestifs tels que : des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée
- L'auscultation pulmonaire est normale.
- Cette forme clinique est prédominante chez l'enfant porteur du COVID-19 avec un taux global calculé sur 2 séries pédiatriques d'environ 39 % [9, 10].

### Infection pulmonaire bénigne ou modérée

- Il s'agit d'une pneumonie avec : fièvre, toux, polypnée  
L'auscultation peut mettre en évidence des râles crépitants  
L'imagerie montre des anomalies radiologiques (condensation localisée avec halo périphérique uni ou bilatérale, peu étendue).
- Ces patients ne présentent pas de signes de gravité (pas de dyspnée, pas d'hypoxémie : SpO<sub>2</sub> > 92 %),
- La présence de facteurs de vulnérabilité ou facteurs de risque doit être prise en compte :
  - Age < 3 mois.
  - Enfant immunodéprimé : Déficit immunitaire primitif, VIH, chimiothérapie, biothérapie, immunosuppresseurs, corticothérapie systémique au long cours
  - Malnutrition protéino énergétique.

- Cardiopathie congénitale instable.
- Maladie respiratoire chronique
- Obésité.

- Cette forme clinique représente en moyenne 45, 5 % des cas [9, 10].
- Certains enfants peuvent présenter une respiration sifflante, c'est le cas de 18 % des cas de la série espagnole (5 bronchiolites et 1 crise d'asthme).

### Infection pulmonaire sévère :

Elle est caractérisée par des symptômes respiratoires précoces et importants : fièvre, toux, dyspnée, symptômes digestifs avec présence d'au moins un signe de gravité, parmi les suivants : polypnée (FR ≥ 70 chez l'enfant de moins d'un an FR ≥ 50 chez l'enfant de plus d'un an), Ration alimentaire < 50 %, geignements, cyanose, tirage important, apnée, agitation, troubles de la conscience, déshydratation aiguë, SpO<sub>2</sub> sous air < 92 % cyanose centrale, SpO<sub>2</sub> < 92 %,

La tomodensitométrie (TDM) thoracique montre des images en verre dépoli ou un aspect de condensation bilatérale et étendue [11]. (Fig1).

Cette forme sévère du COVID-19 est relativement rare chez l'enfant de l'ordre de 2, 5 % [9, 10].

### Infection pulmonaire grave :

Cette forme clinique est connue sous le terme de : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) Elle est caractérisée par une aggravation de la détresse respiratoire avec des signes d'hypoxie et d'hypercapnie. S'y associent souvent des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des signes de choc, une myocardite, un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou un tableau de défaillance multi viscérale souvent mortelle.

Ces cas sont plutôt rares chez l'enfant avec un taux global calculé de 0, 8 % sur 2 grandes séries chinoises (0, 4 % à 1, 7 %) [8, 9]

### ➤ Formes Du Nouveau-Né

Les signes cliniques chez le nouveau-né sont non spécifiques et peuvent varier d'une forme asymptomatique à une forme sévère avec détresse respiratoire.

Les cas confirmés sont diagnostiqués devant :

- Tout nouveau-né ayant un examen COVID-19 positif (RT-PCR) avant le 29<sup>ème</sup> jour de vie. L'infection est dite acquise si les prélèvements sont positifs après la 48<sup>ème</sup> heure de vie et ceci d'autant plus que les prélèvements initiaux à la naissance sont revenus négatifs. Elle est dite congénitale ou intra-utérine en cas de mort-né s'il y a :
  - Une détection du virus par PCR sur des tissus fœtaux ou placentaires.
  - Une détection microscopique de particules virales dans le tissu ou une croissance virale notée après mise en culture de tissu provenant du fœtus ou du placenta.

On parle de cas suspects devant tout nouveau-né :

- Issu d'une mère infectée COVID positif ou fortement suspecte entre 14 jours avant la naissance et 29 jours après la naissance.
- Exposé à une tierce personne infectée pendant la période de l'accouchement et à la naissance.

Dans l'état actuel des connaissances, Il n'y a aucune preuve directe de transmission verticale mère enfant et de transmission par le lait maternel. [12].

Selon certaines études très limitées en nombre, la prématurité serait plus élevée, aux alentours de 42 % [13].

Les nouveaux-nés de mères dont l'infection au COVID-19 est soupçonnée, probable ou confirmée doivent être allaités au sein tout en appliquant les précautions nécessaires : lavage des mains avant, après et port d'un masque chirurgical. L'allaitement maternel doit être initié dans l'heure qui suit la naissance. La mère peut tirer le lait qui sera administré au nouveaux-nés (allaitement maternel passif).

### ➤ Formes atypiques

#### Syndromes de Kawasaki atypiques et Pediatric Inflammatory Multisystemic syndrome (PIMS).

Plusieurs études ont été publiées pour décrire les symptômes de ce qui semble être une nouvelle maladie appelée PIMS-TS pour *Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection* ainsi que son lien possible avec le coronavirus.

Le Center for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont par la suite attribué une autre définition à ce syndrome : syndrome inflammatoire multi systémique chez les enfants (MIS-C).

Le syndrome pédiatrique inflammatoire multisystémique (PIMS) a suscité un intérêt considérable, tant pour sa sévérité que pour son apparition retardée dans une tranche d'âge qui a largement été épargnée par les complications de l'infection primaire.

Il se caractérise par un large éventail de signes et de symptômes (fièvre, symptômes gastro-intestinaux et éruptions cutanées) ainsi que par la gravité de la maladie (lésions myocardiques, un choc et développement d'anévrismes des artères coronaires).

Depuis mi-avril 2020, plusieurs cas de syndromes inflammatoires majeurs, post-infectieux ont été rapportés. [14, 15]

L'alerte est d'abord venue du Royaume-Uni où le National Health Service (NHS, Agence de Santé du pays) a rapporté les cas d'enfants hospitalisés

dans un état grave présentant de la fièvre, une inflammation des artères (comme lors d'une maladie de Kawasaki) et pour la plupart positifs au Covid-19. Des cas similaires ont été rapidement signalés dans de nombreux autres pays puis par le Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Dans l'étude anglaise de 58 cas, les enfants touchés par le PIMS-TS sont plus âgés que ceux touchés par la maladie de Kawasaki. L'âge médian est de neuf ans, alors que 75 % des enfants souffrant de la maladie de Kawasaki ont moins de cinq ans.[16].

Près de la moitié des enfants se sont plaints de troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées). Des rashes érythémateux et des conjonctivites ont également été observés chez les jeunes patients.

Une forme grave conduisant à des soins intensifs se développe chez certains patients, avec une atteinte cardiaque importante et des anévrismes des artères coronaires dans 10 à 20 %. des cas des niveaux élevés de troponine et de peptide natriurétique de type B sont courants chez les patients gravement atteints, en particulier ceux souffrant de dysfonctionnement cardiaque, et la plupart ont un syndrome inflammatoire majeur.

La définition de cas de MIPS inclut six critères : [17]

- Maladie grave entraînant une hospitalisation,
- Age inférieur à 21 ans,
- Fièvre > 38,0 C°
- Marqueurs biologiques inflammatoires élevés
- Atteinte multi systémique (au moins 2 organes : gastro-intestinal, cardiovasculaire, hématologique, respiratoire, cutanéomuqueux, rénal ...)
- ET infection confirmée en laboratoire par le SRAS-CoV-2 (SRAS-CoV-2 positive : RT-PCR ou sérologie positive ou un lien épidémiologique avec une personne atteinte de COVID-19).

Les PIMS surviennent 2 à 4 semaines après l'infection par le SRAS-CoV-2 et entrent dans le cadre de syndromes post-infectieux. Ils sont la traduction d'une réponse immuno-inflammatoire majorée et inadaptée.

Alors que le virus peut ne pas être détecté (Une PCR négative dans ces situations post-infectieuses ne permet pas d'éliminer l'infection à SARS-CoV-2), la plupart des patients atteints ont des anticorps contre le SRAS-CoV-2.

En France, selon les données transmises par le réseau euro surveillance (156 cas notifiés au 17 Mai 2020) une PCR et/ou sérologie pour SARS-CoV-2 étaient positives dans la moitié des cas [18]. Pour les cas pour lesquels le lien avec le COVID-19 était possible, probable ou prouvé, les syndromes d'inflammation multi-systémique étaient associés à une myocardite pour 69 % des patients. Le délai moyen de survenue de ces maladies inflammatoires systémiques est de 4 à 5 semaines après l'infection par le SARS-CoV-2.

La série Américaine rapporte 186 patients dans 26 États. L'âge médian était de 8, 3 ans, 70 % étaient positifs pour le SRAS-CoV-2 par RT-PCR ou test d'anticorps, L'atteinte multi viscérale comprenait une atteinte digestive (92 %), cardiovasculaire (80 %), hématologique (76 %), muco-cutanée (74 %) et respiratoire (70 %). 4 enfants (2 %) sont décédés. [19]

Ce trouble reste rare (2 personnes sur 100 000 <21 ans) par rapport à l'infection par le SRAS-CoV-2 diagnostiquée chez les personnes de moins de 21 ans au cours de la même période (322 sur 100 000).

Le lien entre le PIMS et la maladie de Kawasaki n'est pas encore totalement établi ; la comparaison avec les patients de cohortes atteintes de maladie de Kawasaki (MK), du syndrome de choc de la MK et du syndrome de choc toxique suggère que le PIMS diffère de ces entités inflammatoires pédiatriques. [19]

Les études épidémiologiques, génétiques, cliniques et physiopathologiques en cours pourraient apporter des données intéressantes concernant l'émergence de ces pathologies et

préciser l'éventualité d'un rôle des facteurs ethniques et génétiques.

### ➤ Formes chez l'immunodéprimé

A ce jour, très peu d'informations scientifiques sont disponibles chez des enfants atteints de déficits immunitaires ou de pathologies malignes. Cependant cette population pédiatrique est considérée comme un facteur de risque d'infection grave par le SARS COV-2

Le premier cas confirmé de COVID 19 chez un enfant atteint d'une leucémie lymphoblastique a été signalé le 08 mars 2020 à Wuhan en chine. Les lésions pulmonaires du patient ont progressé rapidement et ont nécessité une assistance respiratoire [20].

Parmi les rares cas d'enfants atteints de pathologies hémato-oncologiques rapportés en Italie, aucun n'a eu une évolution sévère et aucun décès lié au COVID 19 n'a été signalé.

### 👉 Quel rôle de l'enfant dans la chaîne de transmission ?

La majorité des enfants infectés par le nouveau coronavirus sont peu symptomatiques. Ils consulteront en général pour des infections respiratoires peu sévères. Près de 90 % d'entre eux l'ont été par l'intermédiaire d'une exposition intrafamiliale à un cas suspecté ou confirmé chez un adulte [21].

La transmission à partir d'enfants infectés, éventuellement asymptomatiques, est possible mais n'a pas été observée. S'il a été suggéré une possible capacité accrue des enfants à transmettre plus facilement le virus, les données disponibles sur la contagiosité des enfants de moins de 15 ans montrent que les enfants sont moins contaminés et moins contaminants [22].

En effet, les pourcentages de PCR positives chez l'enfant quand la maladie est suspectée (symptômes cliniques et ou contact avec un sujet SARS-CoV-2 positif) sont dans toutes les études et dans tous les pays 2 à 6 fois inférieurs à ceux de l'adulte. Ils varient aussi en fonction de l'intensité de l'épidémie [23-24].

En Islande, aussi bien chez des patients-contacts de patients porteurs de SARS-CoV-2 qu'en population générale, les PCR sont beaucoup moins souvent positives chez les enfants de moins de 10 ans que chez les adultes. Quand les enfants font l'objet d'un dépistage ciblé en raison de leurs symptômes ou parce qu'ils ont été en contact avec des cas intrafamiliaux, la proportion de cas positifs par RT-PCR est la même que celle des adultes pour les enfants de 10 à 19 ans (autour de 15 % ; plus élevée pour les garçons que pour les filles). Elle est en revanche plus faible (6 %), et non différente entre garçons et filles, pour les enfants de moins de 10 ans [23].

Quand les PCR sont positives, il a été montré que la charge virale peut être aussi importante que chez l'adulte. En Allemagne, dans l'étude de Jones TC, le taux de SARS-CoV-2 positif à la RT-PCR était significativement plus faible pour les enfants que pour les adultes, mais la charge virale était aussi importante que chez l'adulte. [24].

Dans une étude prospective multicentrique menée par Levy C et col, 52 588 tests RT-PCR pour le SRAS-CoV-2 ont été effectués, 6 490 chez les enfants et 46 098 chez les adultes. Le pourcentage de tests SAR-CoV-2 positifs à la RT-PCR chez les enfants est trois fois et demi plus faible que chez l'adulte pour toute la période d'étude, mais varie selon le stade épidémique [25].

Il apparaît donc que les enfants pourraient être beaucoup moins susceptibles d'être infectés que les adultes.

L'étude des clusters familiaux a révélé que les enfants n'étaient pas le cas index dans les ménages dans la majorité des cas et que leur capacité à propager le SRAS-CoV-2 est faible.

Toutes ces données qui s'ajoutent à des faibles taux de cas secondaires dans les écoles plaident pour un rôle modeste des enfants dans la dynamique de la pandémie COVID-19 [26-27]

À l'heure actuelle, les enfants ne semblent pas être les super-contaminateurs que l'on croyait [28].

En conclusion, les enfants sont à la fois moins fréquemment symptomatiques, s'infectent moins souvent et sont moins contagieux que les adultes. La transmission directe entre enfants ou d'enfant

à adulte est estimée comme faible et, dans la grande majorité des cas, les enfants contaminés l'ont été par un adulte de leur entourage. En revanche, le risque de transmission indirecte via les mains et les objets est probablement plus important.

### 👉 Pourquoi les enfants sont-ils moins touchés par la COVID-19 ?

Chez l'enfant, plusieurs particularités physiologiques et hypothèses ont été avancées pour expliquer pourquoi l'enfant est moins exposé à la COVID 19.

- La muqueuse nasale est le premier site de pénétration dans l'organisme du SARS-CoV-2 : Les cellules du rhinopharynx et de l'oropharynx (notamment les cellules ciliées) jouent un rôle essentiel dans l'infection initiale par le coronavirus SARS-CoV-2. C'est le site de réplication primaire de ces virus, l'endroit où ils se multiplient le plus activement.

Pour pénétrer dans les cellules épithéliales de la muqueuse nasale, Le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme porte d'entrée dans les cellules, qui se comporte comme un récepteur pour ce virus. Il se lie à l'ACE2 via sa protéine S et envahit les cellules de l'épithélium oropharyngé.

L'expression de l'ACE2 à la surface des cellules est de plus en plus faible depuis les voies aériennes supérieures (VAS) vers les voies aériennes inférieures (VAI). Les principaux récepteurs aux coronavirus (ACE2) des enfants pourraient être moins exprimés que ceux des adultes dans les cellules ciliées rhino et oropharyngées, limitant ainsi l'infection due aux SARS-CoV-2 [29, 30].

Le fait que les récepteurs ACE2 soient moins nombreux et moins matures chez l'enfant explique la moindre capacité de liaison aux cellules et la réplication plus faible de SARS-CoV-2.

- L'immunité spécifique croisée avec les autres coronavirus joue-t-elle un rôle ?

La question est de savoir si l'infection par le SRAS-CoV-2 crée une immunité substantielle et s'il existe une immunité croisée entre le SRAS-CoV-2 et les coronavirus humains "à rhume"

saisonniers circulants (NL63, 55 HKU1, 229E, OC43) qui colonisent fréquemment les muqueuses respiratoires de l'enfant...

Les travaux de Grifoni et al plaident pour cette hypothèse ; ils ont montré la présence de réponses des lymphocytes T CD4 + et CD8 + spécifiques du SARS-CoV-2 dans les cas de COVID-19 mais surtout, aussi la présence de lymphocytes T CD4 + réactifs au SRAS-CoV-2 chez 40 à 60 % des individus non exposés, ce qui suggère une reconnaissance des lymphocytes T réactifs croisés entre les coronavirus « froids communs » circulants et le SARS-CoV-2 [31].

Les enfants, du fait de l'entraînement de cette immunité innée par les infections virales et bactériennes successives de la petite enfance, ont possiblement une immunité « entraînée » plus efficace que celle des adultes. Ils développent une réponse immunitaire plus appropriée à l'infection, mieux contrôlée avec des niveaux beaucoup plus faibles de cytokines évitant ainsi des dommages importants à leurs organes.

Les enfants sont moins exposés que les adultes et présentent beaucoup plus rarement des co morbidités et pourraient donc être moins exposés au risque d'hyper inflammation. [32]

## II Conclusion

Les points importants à retenir actuellement chez l'enfant sont :

Les formes pédiatriques de la maladie sont le plus souvent familiales, modérées (fièvre, toux, asthénie), voire asymptomatiques.

La transmission directe entre enfants ou d'enfant à adulte est estimée comme faible

Les cas graves sont rares et sont surtout liés à l'entité : << syndrome inflammatoire multi systémique chez les enfants (MIS-C) >>.

La TDM objective souvent des images de condensation localisée uni ou bilatérale peu étendue

Les enfants immunodéprimés nécessitent une vigilance particulière malgré l'absence de données exhaustives dans la littérature concernant cette population à risque.

## III Références

1. Jiatong S, Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children. J Trop Med. 2020; 20 (2) : 153- 156.

2. World Health Organization (WHO). WHO characterizes COVID-19 as a pandemic [EB/OL]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.
3. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395:514–523.
4. Ludvugsson Jonas J. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults DOI 10. 1111/APA. 15270 ORCID ID : 0000-0003-1024-5602
5. Googan J Mc, Wu Z. Characteristics of and important lessons from coronavirus disease (COVID 19) outbreak in china. *Jama* 323 [13], 1239-1242, 2020
6. Dong Y, Mo X, Hu Y. and al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*2020 ;doi : 10. 1542/peds. 2020-0702
7. Tagarro A et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID 19) in children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*, 2020.
8. bulletin INSP. Données relatives au Covid-19 chez les enfants. Situation épidémiologique du 27 juin 2020
9. Coronavirus Disease 2019 in Children United States February 12 – April 2, 2020 CDC COVID-19 Response Team. *MMWR / April 10, 2020 / Vol. 69 / No. 14*
10. Xiaoxia Lu. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N ENGL J MED* 382;17 *NEJM. ORG* April 23, 2020
11. Wei Xia MD Jianbo Shao, Yu Guo Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology* 2020 ;55 :1169-1174
12. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020; 1-4. Available on <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>
13. Zaigham M. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Apr 7. doi: 10. 1111/aogs. 13867.
14. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. *Lancet* May 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\[20\]31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736[20]31094-1).
15. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An Outbreak of Severe Kawasaki-like Disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 Epidemic: An Observational Cohort Study *Lancet* 2020; may 13. 10. 1016/S0140-6736 [20] 31103-X.
16. Whittaker. E, Levin. M, the PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia : Clinical Characteristics of Children With SARS-CoV-2–Associated Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome *JAMA.* doi:10. 1001/jama. 2020. 10369 Published online June 8, 2020.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and re- sponse: multisystem inflammatory syn- drome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Health advisory (<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>).
18. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25 [22] :pii=2001010.
19. Feldstein L. R. and al Multisystem Inflammatory Syndrome in U. S. Children and Adolescents *N Engl J Med.* June 29, 2020, . DOI: 10. 1056/NEJMoa2021680
20. Chen Z, Xiong H, Li JX, et al. COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; published online March 9. DOI:10. 3760/ cma. j. issn. 0253-2727. 2020. 0004.
21. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. *SSRN Journal* 2020.
22. Munro A, Faust S. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child.* 2020 May 5 doi: 10. 1136/archdischild-2020-319474.
23. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV- 2 in the Icelandic population. *N Engl J Med* 2020:NEJMoa2006100.
24. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. [https://zoosencharitede/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc05/virologie-cm/dateien\\_upload/Weitere\\_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf](https://zoosencharitede/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-cm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf). 2020.
25. Levy C, Cohen R Changes in RT-PCR-positive SARS-CoV-2 rates in adults and children according to the epidemic stages *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20098863>.
26. Danis K, Epaulard O, Bénét T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10. 1093/cid/ciaa424. [Epub ahead of print: 11 Apr 2020].
27. National Centre for Immunisation and Surveillance COVID-19 in schools – the experience in NSW, 2020. Available: [http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID\\_Summary\\_FINAL%20public\\_26%20April%202020.pdf](http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf) [Accessed 1 May 2020].
28. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Children and COVID-19, 2020. Available: <https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19>
29. Monro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child.* 2020.
30. Bunyavanich S, Do h, Vicencio Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults *JAMA.* 2020 Jun 16; 323 [23] : 2427–2429. doi: 10. 1001/jama. 2020. 8707
31. Netea M, Domínguez-Andrés J, Barreiro L et al. *Nature Review in Immunology.* <https://doi.org/10.1038/41577-020-0285-6>
32. Grifoni A et coll. : Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020 : doi. org/10. 1016/j. cell. 2020. 05. 01.
33. Fischer A Resistance of children to Covid-19. How? *Mucosal Immunology* (2020) 13:563–565; <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0303-9>.

## Covid-19 et Grossesse

N. Cherfi

Université Alger 1, Faculté de Médecine

n.cherfi@univ-alger.dz

cherfi59@yahoo.fr

### Résumé

Le nouveau coronavirus appelé SARS-CoV-2, responsable d'une pneumopathie mortelle COVID-19, d'une grande contagiosité, s'est rapidement propagé à l'échelle mondiale. Les infections précédentes par des coronavirus émergents, le SRAS-CoV et le MERS-CoV ont été responsables de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale ou néonatale. Les données disponibles chez la femme enceinte infectée par le SARS-CoV-2 sont de plus en plus disponibles au fur et à mesure que l'épidémie s'installe.

Cette contribution vise à rapporter les caractéristiques cliniques de la grossesse qui pourraient expliquer le risque materno-fœtal et le potentiel de transmission de cette infection ainsi que les tests diagnostiques disponibles.

La prise en charge actuelle repose essentiellement sur la prévention de la transmission interhumaine, et la nécessité d'une organisation de la chaîne de soin à tous les niveaux.

Aucune des thérapeutiques proposées ne fait encore consensus, dans l'attente de la mise au point d'un vaccin, course engagée par de nombreux laboratoires.

### Summary

The new emerging coronavirus, called SARS-CoV-2, responsible for the fatal COVID-19 pneumonia, and characterized by high contagiousness, has quickly spread globally. Previous infection caused by emerging coronaviruses, such as SARS-CoV and MERS-CoV, have been responsible for significant maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality.

Available data on pregnant women infected with SARS-CoV-2 is more readily documented.

This contribution aims to report the clinical characteristics of pregnancy, which could explain the maternofetal risk and the potential for transmission of this infection.

The actual medical management relies mainly on prevention of person-to-person transmission, and the need to organize a protocol of care at each level.

At the present time, none of the proposed therapies reached a consensus, pending the development of a vaccine, a race undertaken by many laboratories.

**Mots-clés :** SARS-CoV-2, Covid-19, Détresse respiratoire aiguë, RT-PCR rhino-pharyngée, sérologie, Scanner Thoracique, transmission materno-fœtale, morbi-mortalité materno-fœtale, vaccination.

**Keywords :** Severe acute respiratory syndrome CoV-2 (SARS-CoV-2), corona virus disease-2019 (COVID-19), acute respiratory syndrome, rt- polymerase chain reaction (PCR) on nasopharyngeal swab, serology, chest computed tomography, maternal-fetal transmission, maternal and fetal morbidity and mortality, vaccination.

## I Introduction

Une épidémie causée par un virus (SRAS-CoV-2) de la famille des bêta coronavirus a émergé en décembre 2019 à Wuhan en Chine [1]

Identifié en janvier, par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC) à partir d'un prélèvement de gorge par écouvillonnage, d'un patient infecté, il a été nommé 2019-nCoV par l'OMS [2].

La maladie des coronavirus 2019 (COVID-19) s'est propagée rapidement dans le monde entier. Au 30 août 2020, le taux de létalité rapporté aux cas confirmés serait de 3,36 % (843 286 décès/25 042 382 cas déclarés) [3].

Chez la femme enceinte, les données sont collectées avec l'évolution de la pandémie. Les deux précédentes épidémies par des coronavirus (SARS CoV et MERS-CoV) ont été responsables de décès maternels et fœtaux. Comme le SRAS-CoV-2 semble avoir une pathogénicité similaire à celle du SRAS-CoV et du MERS-CoV, le risque que les femmes enceintes développent des infections graves, était fortement redouté.

## II Epidémiologie

Le virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) semble être parti de la province du Hubei en Chine vers la fin de 2019. Il a rapidement été responsable d'une pandémie mondiale, témoin de sa grande contagiosité [1].

SARS-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des Coronavirus, tout comme le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus). Émergés entre 2002 et 2019. Ils présentent des similitudes génomiques et provoquent des pneumopathies sévères [4, 6]. Breslin a évalué l'incidence de la Covid-19 à 9,3 % chez la femme enceinte, en réalisant de façon consécutive une RT-PCR sur prélèvement de gorge à toutes les consultantes enceintes, sur une période de 15 jours. Parmi elles, 4,9 % ont présenté un syndrome respiratoire aigu grave, cependant sans décès maternel [7].

## Transmission

Le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 de contamination actuellement interhumaine, ont été transmis aux humains via des mammifères hôtes intermédiaires. Il est établi que les deux premiers virus proviennent des chauves-souris. Il est probable que ce soit le cas également pour le SARS-CoV-2 [8, 9] **même si pour ce dernier, le pangolin est fortement suspecté d'être intervenu comme intermédiaire.**

Les pneumopathies précédentes dues à un coronavirus, le SRAS-CoV et le MERS-CoV ont été responsables d'une morbidité et mortalité maternelles et fœtale importante par transmission materno-fœtale du virus. SARS-CoV-2 apparaît plus contagieux que les deux coronavirus émergents précédents.

Cette contagiosité [10] et la transmission interhumaine par aérosol et/ou par des mains souillées par contact de surfaces contaminées et portées au visage [1, 11] sont actuellement bien démontrées.

Deux études ont rapporté la présence d'IgM dans les 1ères heures [12] et les 1ers jours [13] de nouveau-nés, nés par césarienne sans aucun contact avec leur mère Covid-19 positives. Pourtant, la transmission verticale n'avait pas été formellement établie.

Plus récemment la transmission transplacentaire de l'infection au SRAS-CoV-2 au cours des dernières semaines de la grossesse, causant placentite et virémie néonatale, est considérée comme démontrée par le case report de Vivandi [14].

Le diagnostic par RT-PCR de l'atteinte placentaire, puis le prélèvement rhinopharyngé fœtal d'une mère infectée par le SARS-CoV-2, réalisé selon un protocole d'isolement rigoureux en a apporté la preuve.

Cependant l'infection néonatale de COVID-19 est rare, très souvent asymptomatique ; le taux d'infection n'est pas plus grand lorsque le bébé naît par voie vaginale, est allaité ou reste avec la mère [15, 16], Pendant l'allaitement, le risque de contamination d'un enfant semble essentiellement résider dans la promiscuité avec une mère infectée.

### III Modifications physiologiques gravidiques et prédispositions au COVID-19.

Les modifications des systèmes cardiorespiratoire et immunitaire pendant la grossesse augmentent la sensibilité d'une femme à une infection sévère, mais peuvent également retarder le diagnostic. En effet, au cours de la grossesse et particulièrement au 3<sup>ème</sup> trimestre, le tonus du diaphragme et des muscles intercostaux de la respiration active, diminue. De plus le diaphragme subit une compression par le volume de l'utérus gravide. La capacité résiduelle fonctionnelle, les volumes expiratoires et les volumes résiduels diminuent régulièrement à partir du début de la grossesse, entraînant une réduction de la capacité pulmonaire totale à terme et une incapacité à éliminer efficacement les sécrétions pulmonaires [17].

Ces phénomènes expliquent l'essoufflement de la femme enceinte au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse d'autant que la demande maternelle et fœtale en oxygène augmente du fait d'un métabolisme accru, et de la croissance fœtale [18].

Cette dyspnée physiologique doit être distinguée de l'essoufflement pathologique qui se produit chez 18 % des patients atteints de COVID-19 [19].

De plus la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, favorise une délivrance extrêmement rapide de l'oxygène aux tissus, en particulier le placenta. En situation d'hypoxie qui peut induire une congestion tissulaire par du sang désoxygéné, une pneumopathie sévère peut s'aggraver.

Par ailleurs, 1/5<sup>ème</sup> des femmes en bonne santé en fin de grossesse présente une rhinite gestationnelle, par hyperémie du nasopharynx médiée par la quantité d'œstrogènes de la grossesse entraînant une congestion nasale et une rhinorrhée marquée pouvant masquer les symptômes coyaux du COVID-19, observés chez 5 % des patients atteints de COVID-19 [19]

Sur le plan immunologique la tolérance de la greffe fœtale est favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire qui va se traduire par une plus grande vulnérabilité aux infections intracellulaires en particulier les virus et les

parasites. En contrepartie l'immunité humorale est renforcée.

Lors de la grossesse un état d'hypercoagulabilité s'installe physiologiquement par augmentation des facteurs de coagulation, du fibrinogène et des D-dimères qui, au troisième trimestre, augmentent de 50 % au-dessus de la valeur de base [20]

#### ☞ Symptomatologie et risque materno-fœtal et néonatal

##### ➤ Clinique

Sur la base des enquêtes épidémiologiques actuelles, la période d'incubation qui varie de 1 à 14 jours, dure le plus souvent entre 3 et 7 jours. Environ 80 % des infections COVID-19 sont bénignes ou asymptomatiques ; 15 % sont graves nécessitant un apport en oxygène et 5 % nécessitent une ventilation mécanique [21, 22]. La pneumonie COVID-19 évolue rapidement en une atteinte bilatérale diffuse du parenchyme pulmonaire [23] qui, dans le contexte des changements pulmonaires décrits ci-dessus, prédisposerait, plus facilement au troisième trimestre de la grossesse, à une insuffisance respiratoire hypoxémique.

Les signes cliniques principaux sont la fièvre (88 %) qui peut être peu élevée, et la toux (69 %). Une asthénie, des myalgies, des céphalées, des vomissements, de la diarrhée et des difficultés respiratoires de gravité variable peuvent également survenir [24]. Une anosmie et une agueusie seraient un signe d'appel de Covid-19 surtout chez le sujet jeune.

Après une apparente amélioration, le tableau peut rapidement évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une acidose métabolique, un choc septique, des troubles de la coagulation et une défaillance multiviscérale. **La fièvre peut être peu élevée, voire absente.**

Les patients atteints de la forme bénigne de la maladie ne présentent pas de symptômes d'atteinte pulmonaire [25]

Les études rapportées sur le risque de décès maternel ont été globalement rassurantes. La plupart des cas de COVID-19 pendant la grossesse sont des formes légères ou

asymptomatiques, et les résultats cliniques sont similaires à ceux chez les adultes non enceintes [24, 25]. Cependant des rapports récents mettent en garde contre une détérioration maternelle rapide, par l'installation d'une coagulopathie [26] et pour la première fois, de décès chez les femmes enceintes infectées par le SARS-CoV-2 dans une forme sévère, dans des cas report iraniens [27].

Le risque de naissance prématurée est multiplié par 2 et le taux d'accouchement par césarienne par 3 Comparativement à la moyenne mondiale [15].

L'infection néonatale de COVID-19 est rare, très souvent asymptomatique, **et l'accouchement par les voies naturelles n'en majore pas le risque, pas plus que l'allaitement ou la promiscuité avec la mère** [15].

Les facteurs de comorbidité chez la femme enceinte sont l'obésité, la prééclampsie et le diabète, ainsi que l'âge au-dessus de 35 ans.

### ➤ Examens de laboratoire.

Au stade précoce de la maladie, le compte leucocytaire est normal ou réduit, avec une hypolymphocytose, une élévation des enzymes hépatiques, de la lactate déshydrogénase (LDH) et des enzymes musculaires (CPK-MB). Dans certaines formes graves une élévation de la troponine peut être observée.

L'élévation des transaminases et une thrombopénie peuvent rappeler le HELLP syndrome (hémolyse, enzymes hépatiques élevées, faible numération plaquettaire), la connaissance d'un Covid-19 est essentielle pour la gestion de l'infection et de la grossesse.

La protéine C-réactive (CRP) et la VS sont augmentées chez la plupart des patients, avec une procalcitonine le plus souvent normale.

Les cytokines inflammatoires augmentent souvent dans les cas sévères et critiques.

L'élévation de la ferritinémie est un indice de gravité [28].

Dans les cas graves, les lymphocytes diminuent progressivement. L'augmentation physiologique des D-Dimères pendant la grossesse peuvent masquer une évolution défavorable.

Deux guidelines traitant de la coagulopathie dans la COVID-19 [29, 30] mettent en évidence l'élévation des D-Dimères, la thrombocytopenie et un faible taux de fibrinogène comme indicateurs d'un risque de mortalité maternelle.

Selon les directives de la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH), en plus des mesures de routine des D-dimères, du temps de prothrombine et du taux de plaquettes chez toutes les patientes COVID-19, la surveillance du temps partiel activé de thromboplastine (TCA) et les niveaux de fibrinogène devraient être pris en considération. L'évaluation de ces facteurs chez les femmes enceintes séropositives au SRAS-CoV-2 est vitale, car leur trouble peut signaler une infection Covid-19 plus grave et peut justifier d'une admission préventive et d'un déclenchement de l'accouchement pour parvenir à une stabilisation maternelle.

Le faible taux de fibrinogène serait le paramètre le mieux associé à la gravité d'une hémorragie du post-partum, avec une valeur prédictive positive de 100 % si ce taux est  $< 2 \text{ g / L}$  [31].

### 🔑 Tests diagnostiques

La détection du SARS-CoV-2 par amplification de l'ARN par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) peut être démontrée sur les prélèvements nasopharyngés par écouvillonnages, les expectorations et sécrétions des voies respiratoires basses, le sang et les échantillons de selles chez la parturiente et le nouveau-né. La RT-PCR peut être réalisée également sur le placenta, le liquide amniotique et le sang du cordon [13].

Tests sérologiques : les anticorps IgM spécifiques du nCoV-19 sont généralement positifs 3-5 jours après le début des symptômes, le titre d'anticorps IgG est multiplié par 4 fois après la phase aiguë. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont toujours en évaluation.

### 🔑 Imagerie thoracique

La radiographie pulmonaire est parfois utilisée pour évaluer les patients COVID-19 lorsque la tomodensitométrie n'est pas disponible ; son apport dans le suivi est cependant moins performant que celui de la TDM thoracique [28]

Les images TDM : sont essentiellement représentées par des plages de verre dépoli non systématisées à prédominance inférieure et sous-pleurale et, à un stade plus tardif par une condensation alvéolaire bilatérale [28, 32]

La TDM thoracique est actuellement pratiquée chez la femme enceinte lors de suspicion de Covid-19 comme test diagnostique lorsque la biologie (RT-PCR, voir sérologie) n'est pas disponible, ou en cas de forte suspicion clinique même si ces derniers sont négatifs. Une protection de l'utérus grévise sera assurée par un tablier plombé sur l'abdomen.

### ➤ Mesures preventives

Jusqu'ici, le moyen le plus efficace pour contrôler l'infection est de prévenir la propagation du SARS-CoV-2.

L'organisation codifiée des soins est le deuxième rempart à cette pandémie puisque la prophylaxie par un vaccin n'est pas encore au point.

Le confinement ne doit pas interrompre la surveillance des grossesses par les examens et les échographies de chaque trimestre afin de dépister les grossesses à risque. Des dispositions de distanciation en consultations par la gestion des rendez-vous, et de mesures barrières (lavage des mains, gel hydro-alcoolique, masque, désinfection des sondes et des tables d'examen) doivent devenir la règle.

En raison de son rôle dans la promotion de l'hypercoagulabilité, l'infection par le SRAS-CoV-2 est considérée comme facteur de risque indépendant des troubles thrombo-emboliques. Cependant la prévention des troubles de la coagulation par des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'est recommandée que lors d'une atteinte symptomatique modérée à grave.

### ➤ Mesures Therapeutiques

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral éprouvé pour les personnes atteintes de COVID-19. Des médicaments antirétroviraux sont utilisés chez des patients présentant des symptômes graves, en s'appuyant essentiellement sur les traitements utilisés pour les précédentes épidémies à coronavirus.

Le *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI)* de l'OMS guide l'utilisation éthique des médicaments non autorisés pendant la grossesse en période de pandémies.

Le remdesivir et la chloroquine sont actuellement prescrits pour le traitement de COVID-19 chez la femme enceinte [33].

Bien que la chloroquine et ses métabolites traversent le placenta, elle peut être utilisée en toute sécurité à tous les trimestres de la grossesse sans risque accru d'effets indésirables périnataux. La chloroquine est un médicament largement utilisé dans le monde et les études pharmacocinétiques ont montré des concentrations plasmatiques de médicaments significativement plus faibles pendant la grossesse, ce qui suggérerait la nécessité d'une dose plus élevée (au moins 500 mg deux fois par jour) [33]. Il est à noter qu'à forte dose, une hypotension systolique secondaire aggrave les changements hémodynamiques de la compression aorto-cave en décubitus dorsal par l'utérus grévise.

Les inhibiteurs de protéase virale, tels que le lopinavir-ritonavir (LPV/r) utilisés dans le traitement de l'HIV, ont montré un certain avantage dans la prise en charge complémentaire de COVID-19. Une analyse des données de surveillance en population de l'exposition au LPV/r dans les grossesses séropositives n'a retrouvé aucune augmentation du risque d'anomalies fœtales, de naissances prématurées ou de faible poids de naissance [34].

Deux autres antiviraux, la ribavirine, et le baricitinib ne sont pas proposés durant la grossesse du fait de leur tératogénicité [9].

Les immunoglobulines sont proposées dans les pneumopathies sévères, ou qui nécessitent une

assistance respiratoire. Il n'a pas été rapporté de cas où ce traitement aurait été administré chez la femme enceinte infecté par SARS-CoV-2.

En Algérie le ministère de la santé et de la réforme hospitalière recommande, dans sa note additive N°06 DGSSRH du 06 Avril 2020 relative au traitement spécifique des cas de Covid-19, un traitement par l'hydroxychloroquine 200 mg à raison d'1 comprimé 3 fois /jour pendant 10 jours en association avec de l'azithromycine 500 mg, à raison d'1 cp 2 fois/ jour pendant 5 jours ;

Ou un traitement alternatif par lopinavir/ritonavir (comprimé de 200/50 mg) à raison de 2 cp2 fois par jour pendant 5 à 7 jours, sous surveillance cardiologique et biologique, en respectant les contre-indications.

- Ces traitements sont dispensés en milieu hospitalier dans les cas Covid-19 positifs au test moléculaire ou fortement suspectés par la TDM est en faveur si le test moléculaire est négatif ou non disponible, dans un premier temps.
- Dans les formes légères ce traitement est actuellement prescrit, en confinement de 14 jours à domicile.

Les femmes enceintes hospitalisées pour des symptômes graves ou des complications obstétricales devraient recevoir une dose d'héparine ajustée au poids durant l'hospitalisation, et 1 mois après la sortie pour prévenir une thrombo-embolie. En raison du risque **thrombo-embolique plus élevé au cours du troisième trimestre, il faut envisager de maintenir cette prophylaxie anticoagulante jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine du post-partum**. Le traitement des formes graves relève d'une prise en charge en unité de soins intensifs.

Lorsque le terme est inférieur à 34 SA, **et le bien être fœtal rassurant**, la grossesse peut être poursuivie **si l'état maternel le permet**.

Si la nécessité d'interrompre rapidement terminer la grossesse, s'impose l'accouchement sera réalisé par césarienne. Une corticothérapie de maturation pulmonaire est possible.

Nous proposons en annexe deux algorithmes pour la prise en charge d'une patiente enceinte à risque de contamination par le SARS-CoVid-2.

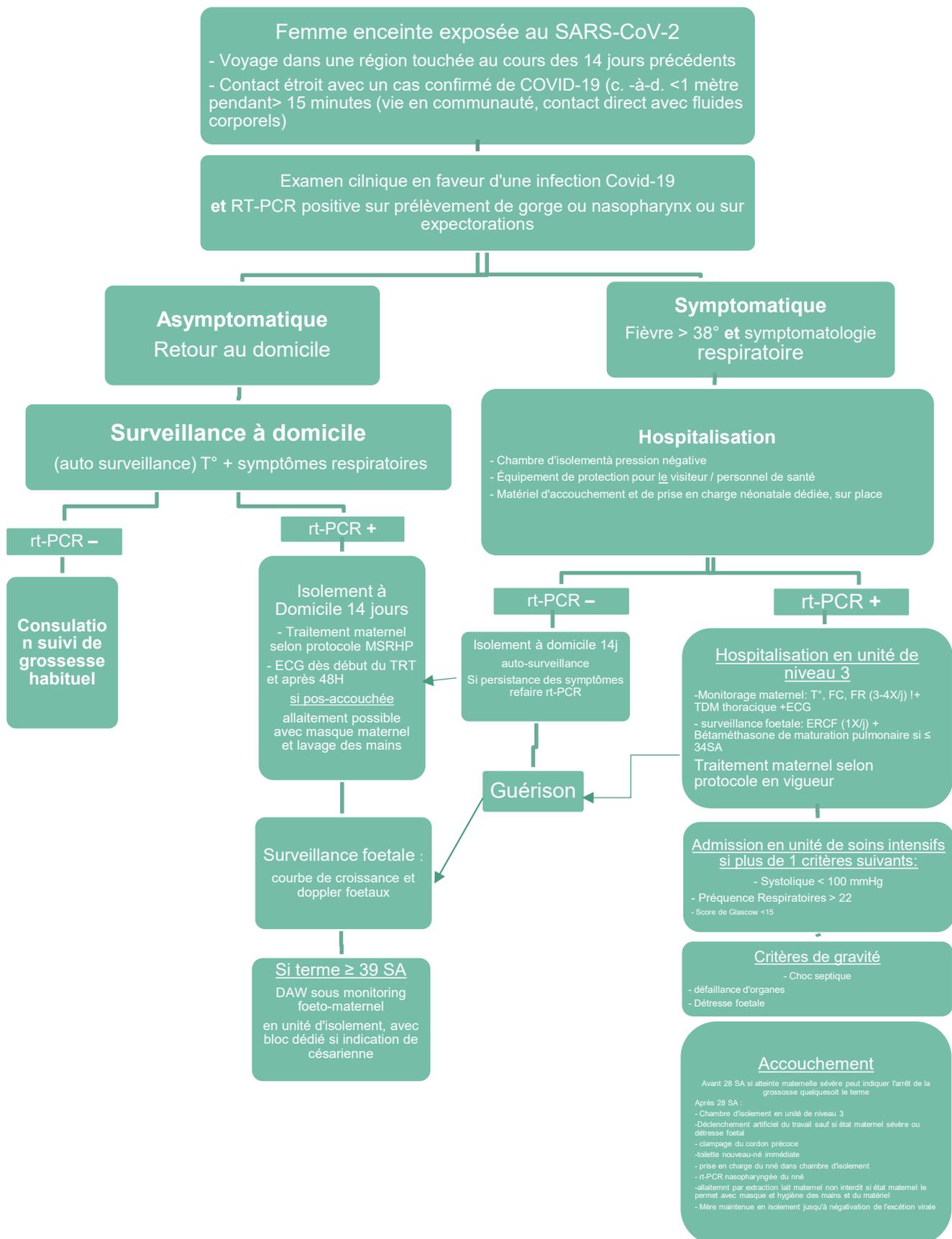
- Le premier proposé par Favre et al en mars 2020 [35] devant une femme enceinte à risque de contamination Covid-19 adapté à notre pratique (Annexe 1).
- Le second proposé par le Collège National de Gynécologie et Obstétrique Algérien (CNGOAL) devant une femme enceinte suspecte d'atteinte par le SARS-CoV-2 en fonction de la présence ou non d'une urgence obstétricale. (Annexe 2).

## IV Conclusion

Ce nouveau virus-émergent, - apparu en Chine en décembre 2019-, à l'origine de la pandémie actuelle est particulièrement virulent par sa grande contagiosité.

De plus en plus de cas de femmes enceintes atteintes de Covid-19, sont rapportés. Comparés au MERS-CoV et au SARS-CoV-1 les risques de morbidité et de mortalité materno-fœtal et néonatal paraissent moins graves. Cependant avec le prolongement de la pandémie, des études font état de décès maternels et de pertes périnatales aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, voire dans le post-partum. Il ne semble pas y avoir de particularité de Covid-19 chez la femme enceinte comparée à une population de même âge. Une transmission materno-fœtale verticale est maintenant admise.

Les études futures devraient inclure un plus grand nombre de cas, qui permettront de fournir un taux de létalité et le risque attribuable et une base factuelle pour la prise en charge médicale des patientes enceintes atteintes de COVID-19.



L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## VI Références

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020 Jan 29. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected interim guidance. Jan 11, 2020. [https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Jan 20, 2020)
3. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins
4. Tao Y, Shi M, Chommanard C, et al. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history. *J Virol* 2017; 91: e01953–16
5. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181–92
6. Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018; 556: 255–58.
7. Breslin N, Baptiste C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J ObstetGynecol MFM* 2020.
8. Wang L, Wang Y, et al. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
9. Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoSPathog* 2017; 13: e1006698
10. Dashraath P et al, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
11. Wang D, Hu B, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
12. Dong L Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *Research Letter, JAMA* Published online March 26, 2020
13. Zeng H, Chen X et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *Research Letter, JAMA* Published online March 26, 2020
14. Vivanti, A. J., et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11, 3572 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
15. Walker KF et al Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. 12 June 2020 *BMJ*
16. Huntley BJF et al. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A systematic review. *ObstetGynecol* 2020 Jun 9; 136:303. (<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004010>)
17. Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. *ObstetGynecolClin North Am* 2004;31:385-413
18. Nelson-Piercy C. Respiratory disease. In: *Handbook of Obstetric Medicine*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015:63-84
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032
20. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1326-1331
21. WHO coronavirus disease 2019 (Covid-19) situation report 46, Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf> sfvrsn=96b04adf\_2. Accessed 14 March 2020
22. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Feb 24. DOI: 10.1016/S1473-3099 [20] 30086-4
23. CRAT COVID-19 -infection au Coronavirus SARS-CoV-2
24. Liu Y, Chen H, Tang K et al, Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
25. Schwartz D A. (2020). An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: *Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine In-Press*. doi. org/10.5858/arpa.2020-0901-SA
26. Koumoutsea EV, Vivanti AJ, et al. COVID19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J ThrombHaemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14856
27. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J ObstetGynecol* 2020;223:109. e1-16.
28. China's Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and treatment Plan (Provisional 7th Edition) (<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku>)
29. JeckoThachil NT, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. 2020
30. Beverley Hunt AR, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020.
31. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J ThrombHaemost*. 2007;5:266-273
32. Wong H Y F et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Published Online:Mar 27 2020* <https://doi.org/10.1148/radiol.20202011160>].
33. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–271
34. Tookey PA, Thorne C, et al. Maternal and fetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis* 2016;16:65-75].
35. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; published online March 3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099 \[20\] 30157-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099 [20] 30157-2).

## Covid-19 et Diabète

S. Azzoug

Université Alger 1, Faculté de Médecine

s.azzoug@univ-alger.dz

saidazzoug@yahoo.fr

### Résumé

Coronavirus Disease 2019 ou Covid-19 est la plus grave crise sanitaire depuis plus d'un siècle. L'âge avancé et la présence de comorbidités font toute la gravité de cette affection. Le diabète est l'une des comorbidités qui prédispose à des formes sévères et augmente la mortalité de la Covid-19. L'association à d'autres pathologies, l'altération de l'immunité, un état pro-inflammation et l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) sont parmi les liens physiopathologiques qui expliquent la sévérité de Covid-19 dans le diabète. Les patients diabétiques doivent faire l'objet de mesures préventives particulières pour éviter de contracter le virus. En cas d'infection, ils doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée tant sur le plan métabolique que sur le plan infectieux afin d'améliorer leur pronostic.

### Summary

Coronavirus Disease 2019 or Covid-19 is the greatest health challenge since more than a century. Advanced age and people with comorbidities exhibit worse prognosis. Persons with diabetes are at increased risk of severe forms or death related to Covid-19. Presence of other diseases, dysfunction of immunity, pro-inflammatory state and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) are among the mechanisms underlying the link between Covid-19 and diabetes. Preventive measures at the individual and community level are the key to mitigate the spread of the diseases. More intensive attention should be paid to patients with diabetes to reduce adverse outcomes of this pandemic.

**Mots clés :** Diabète, Covid-19, inflammation, ACE2, prévention.

**Keywords :** Diabetes, Covid-19, inflammation, ACE2, prevention.

## I Introduction :

**A**pparue à la fin de l'année 2019 dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine et s'étendant depuis à plus de 200 pays à travers le monde, touchant à ce jour plus de 10 000 000 de personnes et causant le décès de plus de 500 000 personnes la Covid-19 ou Coronavirus Disease 19 causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) constitue la plus grave crise sanitaire à laquelle est confrontée l'humanité depuis la grippe espagnole de 1918. La présentation clinique de la maladie varie de formes modérées peu symptomatiques ou

asymptomatiques à des formes sévères avec des pneumopathies fulminantes, une détresse respiratoire voir le décès du patient. L'âge avancé et la présence de comorbidités sont les déterminants majeurs de la sévérité de la Covid-19. Le diabète est l'une des comorbidités qui font la gravité de cette affection. Dans cette mise au point nous passerons en revue les liens entre la Covid-19 et le diabète en termes d'épidémiologie, de physiopathologie et de traitement.

## II Diabète et risque d'infection Covid-19 :

Le diabète est un facteur de susceptibilité et surtout de sévérité d'infections virales et bactériennes, les dysfonctions de l'immunité innée

et acquise sont les facteurs contributifs à ce risque. En effet, durant les récentes épidémies dues à d'autres coronavirus, le SARS en 2002 en Chine et le MERS (Middle East Respiratory Syndrome) en 2012 en Arabie Saoudite, le diabète était un facteur prédictif de surmortalité (OR 3.0; 95 % CI 1.4, 6.3;  $p = 0.005$  et HR 3.74; 95 % CI 2.57, 5.67 respectivement) [1, 2]. De même, durant l'épidémie de grippe H1N1 de 2009 le diabète était un facteur de risque d'admission en soins intensifs (OR 4.72; 95 % CI 1.81, 12.3) [3].

Selon les données actuelles, les personnes diabétiques ne semblent pas être plus susceptibles à l'infection par le SARS-CoV-2. Les méta-analyses des études chinoises ont montré que la prévalence du diabète chez les patients atteints de Covid-19 était entre 8 et 10 % ce qui correspond à la prévalence du diabète dans la population générale [4]. Les mêmes constatations ont été observées dans la population italienne et américaine où la prévalence du diabète chez les patients atteints de Covid-19 : 8,9 % pour la cohorte italienne et 10,9 % pour la cohorte américaine était identique à la prévalence du diabète dans la population générale [4, 5]. Par contre, les formes sévères et la mortalité sont plus élevées chez les diabétiques. Dans le rapport du CDC (Center for Disease Control) aux USA, parmi 74 439 patients Covid-19, le diabète était plus fréquent chez les patients hospitalisés en médecine : 24 %, ou en soins intensifs : 32 % par rapport aux patients non hospitalisés : 6 % [5]. Le diabète était la deuxième comorbidité la plus fréquente (19 %) parmi 16 749 patients hospitalisés pour des formes sévères de Covid-19 au Royaume Uni [6]. Enfin sur 72 314 patients Covid-19 rapportés par le CDCP (Center for Disease Control and Prevention) en Chine, la mortalité était plus élevée chez les diabétiques que chez les non diabétiques 7,3 % vs 2,3 % [7].

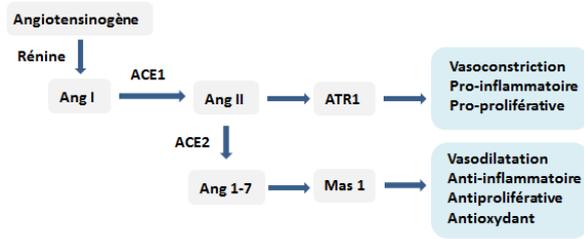
### III Pourquoi les diabétiques sont à risque ?

L'âge avancé, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et l'obésité étroitement liés au diabète sont des facteurs de risque qui expliquent en partie la sévérité de Covid-19 chez les patients diabétiques. Cependant, le diabète est un facteur de risque indépendant de sévérité de l'infection. Plusieurs mécanismes sont incriminés : forte affinité et

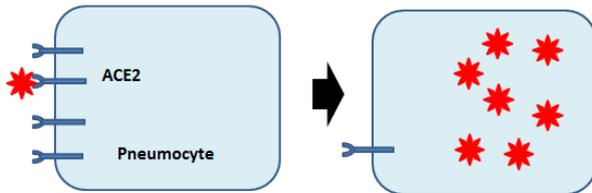
entrée cellulaire du virus, diminution de la clearance du virus, diminution de la fonction des lymphocytes T. En outre, le diabète est un état pro-inflammatoire et pro-coagulant avec production excessive de cytokines notamment l'interleukine-6, ce qui prédispose les patients diabétiques au choc cytokinique de l'infection Covid-19.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) semble jouer un rôle particulier dans la susceptibilité du sujet diabétique à l'infection Covid-19. L'ACE2 exprimée au niveau des poumons, du cœur, des vaisseaux, des reins, du pancréas et de l'intestin peut être considérée comme une arme à double tranchant. D'une part, elle catabolise l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 qui a des effets bénéfiques anti-inflammatoires, antioxydants et vasodilatateurs contrecarrant les effets pro-inflammatoires de l'angiotensine 2 [Figure 1] protégeant ainsi les poumons contre le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lors de l'infection Covid-19. D'un autre côté, l'ACE2 est le récepteur cellulaire sur lequel va se fixer le SARS-CoV-2 par le biais de sa protéine de structure S (Spike) pour entrer au niveau de la cellule et se multiplier. Le virus est par la suite libéré dans la cellule grâce à l'action de protéases dont la Furin et TMPRSS2. Dans le diabète, l'expression de l'ACE2 est diminuée, le SARS-CoV-2 entraîne également une downrégulation de l'ACE2 [Figure 2]. On pourrait supposer que la diminution de l'expression de l'ACE2 serait bénéfique en diminuant l'entrée cellulaire du virus, mais d'un autre côté, la diminution de l'expression de l'ACE2 favorise l'inflammation pulmonaire et le choc cytokinique et il semblerait que ce soit plutôt ce risque inflammatoire qui l'emporterait chez le diabétique et qui pourrait expliquer la susceptibilité des patients diabétiques à l'infection Covid-19 [8].

Par ailleurs, l'expression de l'ACE2 par les cellules  $\beta$  pancréatiques peut favoriser leur infection et leur destruction par le SARS-CoV-2 prédisposant ainsi au développement de diabète de novo. Des observations d'acidocétoses diabétiques sévères au moment de l'admission pour infection Covid-19 ont été rapportées [9].



**Figure 1 : Action de l'ACE2 sur la dégradation de l'Angiotensine II en Angiotensine 1-7 qui a des effets favorables par action sur le récepteur Mas1**



**Figure 2 : Fixation du SARS-CoV-2 sur ACE2 permettant l'entrée et la multiplication de SARS-CoV-2 et down régulation de l'expression de l'ACE2**

L'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) l'une des cibles thérapeutiques dans le diabète de type 2 est un autre mécanisme dans la relation entre le diabète et la Covid-19. La DPP-4 est un récepteur des coronavirus, elle a des actions proinflammatoires, active les lymphocytes T, augmente la production des cytokines, et favorise ainsi le choc cytokinique de l'infection Covid-19 [10]. On peut supposer que les inhibiteurs de la DPP-4 utilisés comme antidiabétiques pourraient diminuer la sévérité de l'infection.

Certaines sous populations de diabétiques sont particulièrement à risque de l'infection Covid-19 :

- Les diabétiques de type 1 seraient plus à risque par rapport aux diabétiques de type 2. Sur 23 804 décès liés au Covid-19 au Royaume Uni l'Odds Ratio de décès était de 3,50 (IC95 % 3,15-3,89) dans le diabète de type 1 contre 2,03 (IC95 % 1,97-2,09) dans le diabète de type 2 [11]. Le risque de décompensation cétosique est important.
- Les diabétiques qui ont des comorbidités associées cardiovasculaire, respiratoire ou rénale sont plus à risque.

- Les diabétiques de type 2 obèses ou ayant une stéatopathie non alcoolique ont une inflammation de bas grade plus prononcée. En cas d'infection Covid-19 ils auront tendance à avoir une réaction inflammatoire plus importante qui les prédisposera plus au choc cytokinique. Le dépistage biologique de cet état inflammatoire exagéré (taux élevé de ferritine, thrombopénie, CRP, vitesse de sédimentation) permettra de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, immunoglobulines, anti-cytokines) afin d'éviter le choc cytokinique.

#### IV Effet de l'équilibre glycémique sur le pronostic de l'infection COVID-19 :

Les patients dont le diabète est mal contrôlé ont une durée d'hospitalisation plus longue et une mortalité plus élevée comparativement aux diabétiques bien contrôlés. Dans la cohorte anglaise, les diabétiques avaient une mortalité plus élevée que les non diabétiques, la mortalité augmentait avec l'élévation de l'HbA1c. Par rapport aux patients non diabétiques, les diabétiques qui avaient une HbA1c < 7,5 % avaient un HR de 1,50 (IC95 % : 1,40-1,60) alors que ceux qui avaient une HbA1c ≥ 7,5 % avaient un HR de 2,36 (IC95 % : 2,18-2,56), les patients qui avaient une HbA1c > 10 % avaient la mortalité la plus élevée [11]. Le bon contrôle du diabète permet d'améliorer le pronostic de l'infection Covid-19. Cependant, une infection sévère est souvent à l'origine d'un déséquilibre glycémique du fait de l'augmentation des hormones de la contre régulation mais également de la possibilité d'une atteinte pancréatique par le SARS-CoV-19 comme cité plus haut. Finalement, la corrélation entre l'équilibre glycémique et le pronostic de l'infection Covid-19 est bidirectionnelle.

#### V Prévention de l'infection COVID-19 chez le diabétique :

Les personnes diabétiques sont à risque de l'infection Covid-19. Ils devront pour cela faire l'objet d'une attention particulière concernant les

mesures préventives. Ces mesures sont à la fois générales et spécifiques.

### ☞ Mesures de prévention générale :

Ce sont celles appliquées au reste de la population à savoir limiter les sorties, la distanciation sociale, le port du masque, le lavage fréquent des mains avec le savon ou une solution hydroalcoolique.

### ☞ Mesures de prévention spécifique :

- Veiller à une bonne hygiène de vie qui, non seulement, améliore l'équilibre glycémique mais permet aussi de renforcer l'immunité, avec une alimentation équilibrée (assurant notamment un apport adéquat en protéines, vitamines et oligoéléments), maintien d'une activité physique régulière tout en respectant les mesures de distanciation sociale, et avoir une activité physique à domicile en cas de confinement.
- Maintien d'un bon contrôle glycémique avec renforcement de l'autosurveillance glycémique et ajustement thérapeutique au besoin selon les conseils de l'équipe soignante.
- Favoriser la télémédecine et les moyens de communication modernes pour maintenir les liens entre les patients et l'équipe soignante et limiter le déplacement des patients aux situations urgentes ou particulières.

## VI Prise en charge des patients diabétiques atteints de COVID-19 :

Les patients diabétiques atteints de Covid-19 nécessitent des considérations particulières concernant d'une part le traitement antidiabétique afin d'optimiser l'équilibre glycémique et éviter les effets secondaires des traitements dans ce contexte et d'autre part les précautions à prendre concernant le traitement spécifique de l'infection virale.

### ☞ Traitement antidiabétique :

- L'équilibre glycémique doit être optimal avec des objectifs glycémiques entre 72 et 180 mg/dL (4-10 mmol/L). Pour les patients âgés ou fragiles la limite inférieure recommandée est de 90 mg/dL (5 mmol/L).
- Les diabétiques de type 1 sont à risque de décompensation cétosique et nécessitent de ce fait un renforcement de l'autosurveillance glycémique avec recherche de corps cétoniques et adaptation du traitement insulinaire.
- Les diabétiques de type 2 peuvent nécessiter des ajustements de leur traitement antidiabétique voir un arrêt de certains médicaments dans les situations sévères avec mise sous insuline [Tableau 1].
- Faire attention à la balance potassique chez les patients traités par insuline, car la Covid-19 prédispose à l'hypokaliémie du fait d'un hyperaldostérionisme secondaire aux concentrations élevées d'angiotensine 2. Cette hypokaliémie peut être aggravée par le traitement par insuline.
- La metformine est habituellement le traitement de première intention dans le diabète de type 2. A l'origine, la metformine était un médicament contre l'influenza, son effet hypoglycémiant était en réalité un effet secondaire. L'activation de l'AMP kinase par la metformine va entraîner une phosphorylation de l'ACE2, modifiant son affinité pour le SARS-CoV-2 prévenant ainsi sa down régulation. Donc, en l'absence d'insuffisance rénale ou d'état d'hypoxie qui augmentent le risque d'acidose lactique, la metformine peut être maintenue et peut même être bénéfique dans le contexte d'infection Covid-19.
- Les analogues du GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) et les inhibiteurs de la DPP4 pourraient avoir un intérêt chez les

diabétiques atteints de Covid-19 vu leurs propriétés antiinflammatoires.

- Les bloqueurs du système rénine angiotensine à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 fréquemment utilisés chez le diabétique entraînent une surexpression de l'ACE2 ce qui peut favoriser l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2. Cependant les effets antiinflammatoires protecteurs de l'activation des récepteurs Mas1 par l'ACE2 sont prédominants ce qui laisse supposer que l'utilisation des bloqueurs du système rénine angiotensine aurait plutôt des effets bénéfiques. Donc en l'absence de contre-indications, ils peuvent être maintenus [12].
- Les statines, outre leur effet sur les lipides et le risque cardiovasculaire, ont des effets antiinflammatoires pléiotropes en partie par une augmentation de l'expression de l'ACE2. Ils semblent avoir un effet bénéfique, et peuvent donc être maintenus en l'absence d'augmentation des enzymes hépatiques ou musculaires parfois rapportée dans l'infection Covid-19.

dégradation ou encore une augmentation de l'insulinosensibilité. Les diabétiques traités par ces deux médicaments doivent surveiller leurs glycémies et ajuster leur traitement antidiabétique, surtout en cas d'association aux sulfamides hypoglycémiantes afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

- La Chloroquine/Hydroxychloroquine peut entraîner un allongement de l'espace QT avec un risque d'arythmies cardiaques graves. Les patients diabétiques notamment ceux qui ont une pathologie cardiaque sous-jacente ont un risque plus élevé d'arythmies. Ils doivent bénéficier
- D'une surveillance régulière de leur électrocardiogramme lorsqu'ils sont traités par Chloroquine/Hydroxychloroquine.
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l'infection Covid-19 comme le Lopinavir/Ritonavir ou les corticoïdes peuvent avoir un effet hyperglycémiant et aggraver le déséquilibre du diabète [Tableau 2].
- Le risque thrombotique est augmenté par l'infection Covid-19 et par le diabète, un traitement anticoagulant approprié est donc recommandé.

### 👉 Traitement spécifique de l'infection Covid-19 :

- Chloroquine/Hydroxychloroquine : Ces deux antipaludéens ont des propriétés antiinflammatoires, immunomodulatrices et antivirales qui sont à la base de leur utilisation dans le traitement de l'infection Covid-19. Ces deux molécules ont cependant un effet hypoglycémiant. Les mécanismes invoqués pour cet effet hypoglycémiant sont une
- Augmentation de la sécrétion de l'insuline ou une diminution de sa

Tableau 1 : Précautions à prendre pour les traitements antidiabétiques

Médicament	Précautions
Metformine	Risque d'acidose lactique : Arrêt en cas d'hypoxie ou d'instabilité hémodynamique, surveillance fonction rénale
Sulfamides hypoglycémiantes	Risque d'hypoglycémies : Ajustement des doses voir arrêt en cas de diminution des apports alimentaires ou d'association à l'hydroxychloroquine ou la chloroquine
Inhibiteurs des DPP4	Généralement bien tolérés avec un faible risque d'hypoglycémie, peuvent être maintenus
Analogues GLP1	Risque de troubles digestifs et de déshydratation, assurer une bonne hydratation, à arrêter chez les patients sévèrement malades
Inhibiteurs des SGLT2	Risque de déshydratation et de cétoacidose euglycémique, à arrêter chez les patients sévèrement malades
Pioglitazone	Risque de rétention hydrosodée : à arrêter en cas d'instabilité hémodynamique ou de dysfonction cardiaque
Insuline	Nécessite une autosurveillance glycémique fréquente mais c'est le traitement de choix chez les patients sévèrement atteints

Tableau 2 : Précautions à prendre pour les traitements antiviraux

Médicament	Précautions
Chloroquine / Hydroxychloroquine	Risque d'hypoglycémies : précaution en cas d'association aux sulfamides ou à l'insuline Allongement du QT : précaution chez les patients qui ont une cardiopathie sous-jacente, risque augmenté par l'association à l'azithromycine
Lopinavir / Ritonavir	Hyperglycémie, détérioration de l'équilibre glycémique
Remdesivir	Hépatotoxicité : précaution en cas d'hépatopathie antérieure
Glucocorticoïdes	Hyperglycémie, risque de surinfection bactérienne

## VII Conclusion :

La pandémie Covid-19 a engendré une crise sanitaire sans précédents depuis plus d'un siècle. Les personnes âgées et celles qui ont des comorbidités sont celles qui ont payé le plus lourd tribut à cette pandémie. Le diabète est l'une des comorbidités qui prédispose aux formes sévères et à une mortalité élevée liée à cette affection. Outre la dysfonction de l'immunité innée et acquise et un état proinflammatoire et procoagulant qui expliquent la susceptibilité des sujets diabétiques à faire des formes sévères de Covid-19, d'autres facteurs plus spécifiques comme l'ACE2 et la DPP4 semblent jouer un rôle primordial dans cette prédisposition. En l'absence de traitement efficace ou de vaccin, la prévention reste la pierre angulaire dans la lutte contre cette pandémie. Les personnes diabétiques doivent faire l'objet d'une attention supplémentaire dans l'application de ces mesures préventives. En cas d'atteinte par la Covid-19, les patients diabétiques doivent bénéficier d'une prise en charge particulière qui consiste en une optimisation de l'équilibre glycémique, un ajustement du traitement antidiabétique si nécessaire, un traitement antiviral et une surveillance rapprochée afin d'améliorer leur pronostic.

### Points essentiels

- Les personnes diabétiques ont un risque élevé de complications et de mortalité liés à l'infection Covid-19.
- L'altération de l'immunité, un état proinflammatoire, l'ACE2 et la DPP4 expliqueraient la prédisposition des diabétiques à faire des formes sévères de Covid-19.
- Les diabétiques doivent bénéficier de mesures préventives générales et spécifiques pour éviter de contracter le virus.
- L'équilibre glycémique doit être optimisé tant dans la prévention que dans le traitement de l'infection Covid-19.

- Un ajustement du traitement antidiabétique peut être nécessaire avec parfois recours à l'insuline pour optimiser l'équilibre glycémique.
- Le dépistage biologique d'une réaction inflammatoire exagérée pourrait permettre de proposer un traitement immunosuppresseur afin d'éviter le choc cytokinique.
- Sauf contre-indication, le traitement par les bloqueurs du système rénine angiotensine peut être maintenu.
- En cas de traitement par Chloroquine/Hydroxychloroquine, faire attention au risque d'hypoglycémie et intensifier l'autosurveillance glycémique.

**Déclaration des conflits d'intérêt : Absence**

## VIII Références

1. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006; 23 (6) :623–628.
2. Yang YM, Hsu CY, Lai CC, Yen MF, Wikramaratna PS, Chen HH et al. Impact of comorbidity on fatality rate of patients with Middle East respiratory syndrome. *Sci Rep.* 2017; 7 (1) :11307.
3. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care.* 2010; 33 (7) :1491–1493.
4. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020;43 (6) :867-869.
5. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69:382–386.
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16, 749 hospitalized UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. 28 April 2020 [preprint]. medRxiv.
7. Wu Z, McGoogan JM. 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* 2020; 323:1239–1242.
8. Pal R, Bhansali A. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: The Conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132.
9. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. [Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19.](#) *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8 (6) :546-550.
10. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108125
11. NHS England. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England. 20 May 2020. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/type-1-and-type-2-diabetes-and-covid-19-related-mortality-in-england/>. Accessed 26 June 2020
12. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17) :1653–1659.

## SARS-CoV-2 et maladies cardio-vasculaires

M. Chettibi

Université Alger 1, Faculté de Médecine

m.chettibi@univ-alger1.dz

mohamedchettibi@gmail.com

### Résumé

La maladie COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le virus SARS COV 2 (Severe Acute Respiratory syndrome 2), un coronavirus apparue en chine en novembre 2019, une maladie avec plusieurs implications cardiovasculaires. En effet, certains symptômes de la maladie peuvent mimer des urgences cardiologiques. L'atteinte infectieuse peut également être associée à de multiples complications cardiovasculaires directes et indirectes; par ailleurs les patients avec cardiopathie préexistante ont un risque accru de développer une forme grave de la maladie. Nous exposerons donc dans cette mise au point l'ensemble de ces points en fonction des connaissances factuelles.

### Summary

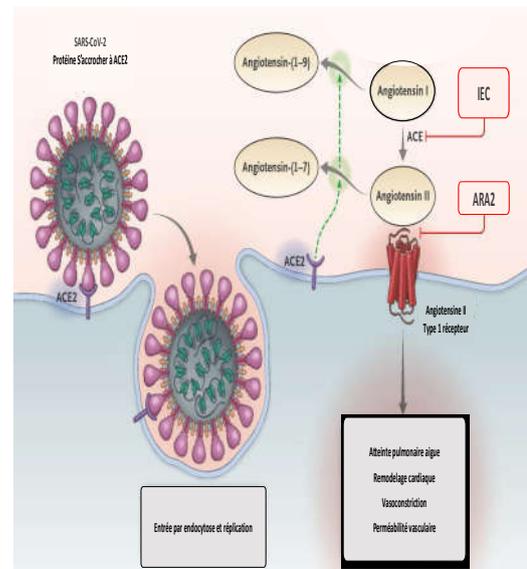
COVID-19 is an infectious disease caused by SARS COV 2 virus (Severe Acute Respiratory syndrome 2), a coronavirus that appeared in China in November 2019, a disease with several cardiovascular implications: symptoms COVID 19 can confuse with cardiac symptoms and or some cardiac emergencies, infectious disease has been associated with multiple direct and indirect cardiovascular complications, and the therapies used may have cardiovascular side effects. Also, the patients with pre-existing heart disease have an increased risk of developing the severe form of the disease. We will therefore expose in this update all of these points according to factual knowledge

**Keywords:** Coronavirus, cardiovascular, comorbidities, risk factors, COVID-19, SARS-CoV-2

## I Pathophysiologie de l'infection par le SARS-CoV2:

Le SRAS-CoV-2, comme d'autres membres de la famille des Coronaviridae, est un virus enveloppé avec des protéines d'amarrage ; le SRAS-CoV-2 à l'instar d'autres coronavirus utilise la protéine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour l'entrée dans les cellules. L'ACE2 est une protéine membranaire intégrale de type I qui remplit de nombreuses fonctions physiologiques importantes. Les récepteurs ACE2 fortement exprimés dans les cellules alvéolaires pulmonaires, fournissent ainsi le principal site d'entrée du virus dans les hôtes humains (1,2). Après la liaison du ligand, le SRAS-CoV-2 pénètre dans les cellules par endocytoses médiée par les récepteurs d'une manière semblable au virus de l'immunodéficience humaine [3]. L'ACE2 joue également un rôle dans la protection pulmonaire et, par conséquent, la liaison virale à ce récepteur

dérégule une voie de protection pulmonaire, contribuant à la pathogénicité virale [4]



**Figure 1 : décrit les mécanismes d'infection du SARS-COV-2**  
D'après Muthiah Vaduganathan et Al, N Engl J Med. [1]

L'ACE2 est une enzyme contre-régulatrice clé qui dégrade l'angiotensine II en angiotensine-1-7, atténuant ainsi ses effets sur la vasoconstriction, la rétention de sodium et la fibrose. Bien que l'angiotensine II soit le principal substrat de l'ACE2, cette enzyme clive également l'angiotensine I en angiotensine-1-9 et participe à l'hydrolyse d'autres peptides. [5] le récepteur ACE2 est exprimé dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, dans le cœur, l'endothélium vasculaire et les reins. [6]. L'ACE2 existe sous forme circulante soluble mais à des taux faibles et son rôle fonctionnel semble être relativement minime dans des conditions normales [7].

## II Médicaments cardiovasculaires et infection SARS-CoV2:

Malgré une homologie structurale substantielle entre l'enzyme de conversion ACE (metalloprotéinase clef dans le système rénine angiotensine et cible thérapeutique dans l'hypertension artérielle et certaines cardiopathies) et ACE2, leurs sites actifs enzymatiques sont distincts. En conséquence, les bloqueurs du système rénine-angiotensine (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs angiotensine II (ARA2) en usage clinique n'affectent pas directement l'activité de l'ACE2. [8-10].

Sur une base de données de 169 hôpitaux en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, R. Mehra et collaborateurs ont évalué la relation entre les maladies cardiovasculaires, la pharmacothérapie et le risque de décès hospitalier chez les patients hospitalisés avec Covid-19 admis entre le 20 décembre 2019 et le 15 mars 2020. sur 8 910 patients inclus, 515 au total sont décédés à l'hôpital (5,8 %) et 8 395 ont survécu. Aucun sur risque de décès n'a été associé à l'utilisation des IEC (2,1 % contre 6,1 %; IC à 95 %, 0,20 à 0,54) ou à l'utilisation d'ARA2 (6,8 % contre 5,7 %; IC à 95 %, 0,87 à 1,74).(11), D'autres auteurs ont même suggéré un effet protecteur des bloqueurs du système rénine angiotensine ; ainsi dans l'étude multicentrique rétrospective chinoise de Peng Zhong qui a inclus 1128 patients adultes atteints d'hypertension diagnostiquée avec COVID-19 ont été admis dans neuf hôpitaux de la province du Hubei, du 31 décembre 2019 au 20 février, 2020, 188 patients étaient sous IEC/ARA2 ou seuls. Le taux de

mortalité non ajusté était inférieur dans le groupe ACEI / ARB par rapport au groupe non ACEI / ARB (3,7 % contre 9,8 %;  $p = 0,01$ ).

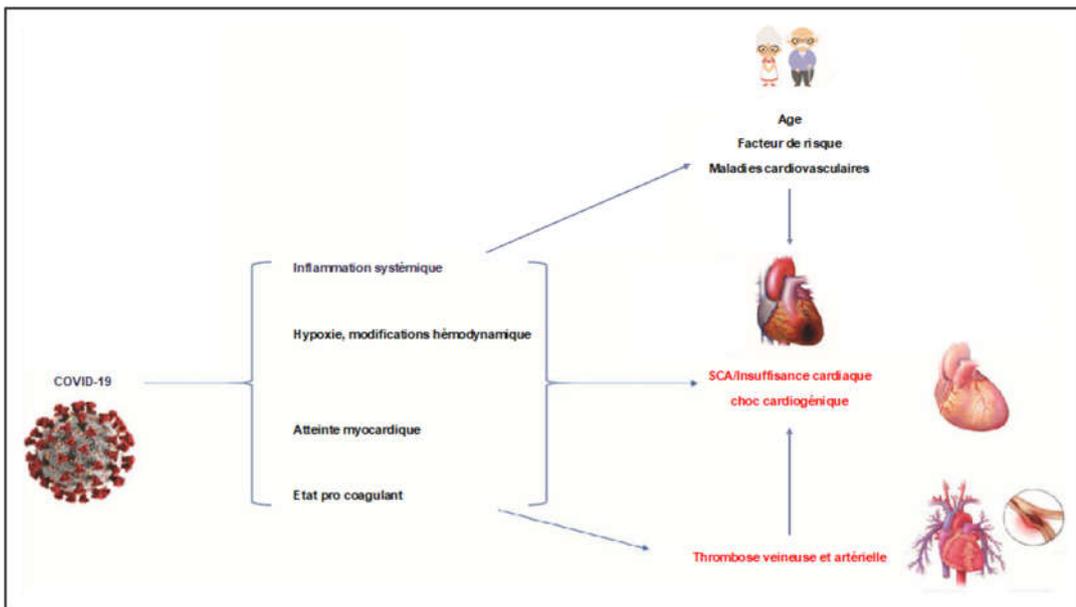
Après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, des comorbidités et des médicaments hospitaliers, le risque de mortalité toutes causes était plus faible dans le groupe IEC / ARA2 que dans le groupe non IEC / ARA2. [12]

Pour ces raisons, l'ensemble des sociétés savantes ont recommandé de poursuivre les bloqueurs du système rénine angiotensine pour les patients COVID 19 insuffisants cardiaques, l'hypertendus ou les souffrant de cardiopathies ischémiques. [13,14] La décision d'interruption médicamenteuse de ces traitements doit être prise de manière individuelle en fonction de l'état hémodynamique et de la présentation clinique de chaque patient.

Néanmoins, les données montrant les effets des bloqueurs du système rénine-angiotensine sur l'expression pulmonaire spécifique de l'ACE2 dans les modèles animaux expérimentaux et chez l'homme font défaut.

### III Les atteintes cardiovasculaires lors de l'infection par le SARS-CoV2:

Les complications cardiovasculaires des infections virales (la myocardite, l'infarctus aigu du myocarde et l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque, arythmies...) ont été bien identifiées au cours des précédentes épidémies historiques et contribuent de manière significative à la surmortalité. [15]



**Figure 2 : Mécanismes de l'atteinte cardiovasculaire dans la maladie COVID-19**  
D'après Barison et al *Cardiovascular disease and COVID-19* (16)

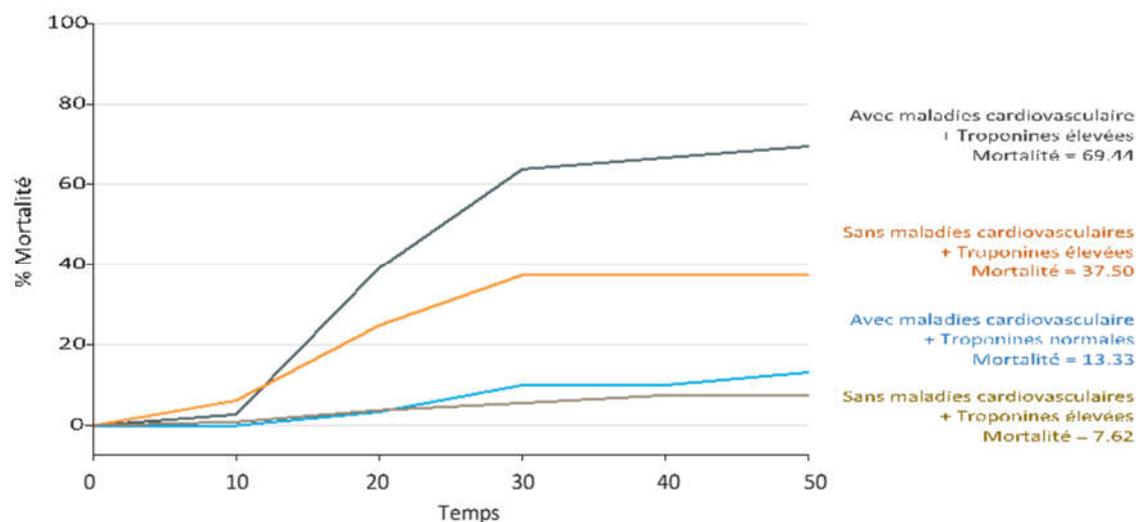
Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'atteinte cardiovasculaire dans la maladie COVID 19 (figure 1), l'atteinte virale direct du virus SRAS-CoV-2 via le récepteur ACE2 sur le myocarde et ou sur l'endothélium vasculaire peut engendrer des dommages cytotoxiques direct avec altération de la fonction myocardique et ou vasculaire.

L'hypotension, la tachycardie, la bradycardie, l'arythmie sont ainsi souvent observées chez les patients atteints du SRAS CoV2. Dans la cohorte de patients de Wuhan de l'équipe de Dawei Wang, les lésions cardiaque aiguës, les chocs cardiogéniques et les arythmies étaient présents chez 7,2 %, 8,7 % et 16,7 % des patients, respectivement, avec une prévalence plus élevée chez les patients nécessitant une prise en charge en soins intensifs. [17]

Les modifications électrocardiographiques et l'élévation de la troponine peuvent signaler une myocardite sous-jacente (18) ; l'élévation des enzymes cardiaques a clairement été identifiée comme un puissant marqueur de risque de formes graves et de décès ainsi, dans la série de Guao (19) 23 % des patients avec COVID-19 confirmé, sont décédés ; 35,3 % avaient des maladies cardiovasculaires (MCV) sous-jacentes (hypertension, les maladies coronariennes et cardiomyopathies), 27,8 % présentaient une lésion myocardique comme indiqué par des

niveaux élevés de troponines (TnT). La mortalité pendant l'hospitalisation était de 7,62 % pour les patients sans antécédent de MCV avec des niveaux de TnT normaux, 13,33 % pour ceux avec antécédent de MCV et des niveaux de TnT normaux, 37,50

% pour ceux sans antécédent de MCV mais avec des niveaux de TnT élevés, et 69,44 % pour ceux avec antécédent de MCV sous-jacents et des TnTs élevés, soit une mortalité 10 fois plus élevées. Les patients atteints de MCV sous-jacente étaient plus susceptibles de présenter une élévation des niveaux de TnT par rapport aux patients sans MCV. Les taux plasmatiques de TnT ont démontré une corrélation linéaire élevée et significativement positive avec les taux plasmatiques de protéine C réactive ultrasensible ( $p = 0,530$ ,  $P < 0,001$ ) et les taux de peptide natriurétique (NT-proBNP) ( $\beta = 0,613$ ,  $P < 0,001$ ). Pendant l'hospitalisation, les patients présentant des taux élevés de TnT présentaient des arythmies malignes plus fréquentes et l'utilisation de glucocorticoïdes était plus élevée que pour les patients avec des niveaux de TnT normaux. Les effets cardiovasculaires de l'infection virale sont donc potentiellement plus dangereux chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.



**Figure 3: Impact de l'atteinte cardiovasculaire dans la maladie COVID-19**  
D'après Guao et al JAMA Cardiol (19)

R. Mehra et collaborateurs ont évalué sur une base de données d'observation de 169 hôpitaux en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, la relation entre les maladies cardiovasculaires, la pharmacothérapie et le risque de décès hospitalier chez les patients hospitalisés avec Covid-19 qui ont été admis entre le 20 décembre 2019 et le 15 mars 2020 ; 8 910 patients inclus, 515 au total sont décédés à l'hôpital (5,8 %) et 8395 ont survécu jusqu'à la sortie. Les facteurs qui étaient indépendamment associés à un surrisque de décès à l'hôpital étaient un âge supérieur à 65 ans (mortalité de 10,0 %, contre 4,9 % chez les  $\leq 65$  ans), la maladie coronarienne (10,2 %, contre 5,2 % chez les personnes sans maladie), l'insuffisance cardiaque (15,3 %, contre 5,6 % chez ceux sans insuffisance cardiaque), l'arythmie cardiaque (11,5 %, contre 5,6 % chez ceux sans arythmie), la maladie chronique pulmonaire obstructive (14,2 %, contre 5,6 % chez les personnes sans maladie). [20]

En effet, les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires sont associés à une activation inflammatoire systémique chronique (21), qui, combinés avec la réponse immunitaire induite par le virus SARS-CoV-2, accroît l'état pro-inflammatoire globale. L'inflammation systémique et l'activation adrénergique peuvent ainsi déclencher des ruptures ou des érosions de plaques existante, entraînant d'authentique syndrome coronaires aigus SCA. [22] Un état pro-coagulant dans la COVID-19 a été rapporté de façon constante, [23,24] liée à une réelle endothélite par activation endothéliale des cellules

musculaires lisses et des macrophages, entraînant des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires aggravant ainsi le pronostic des patients, mais également un sur-risque de syndrome coronaires aigus. [25] Une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'hypoxie et de l'hypotension peut également précipiter un déséquilibre ischémique chez les patients atteints de coronaropathie, mais également chez les patients atteints d'hypertrophie cardiaque ou de dysfonction microvasculaire. Aussi, d'authentiques cardiomyopathies de stress ont été rapportées dans le contexte de la maladie COVID 19 [26]

## IV Conclusion

La pathogenèse de la maladie COVID-19 présente un lien étroit avec le système cardiovasculaire. L'âge, Les maladies cardiovasculaires et l'élévation des enzymes cardiaques sont de puissants facteurs de risques indépendants de développement de formes graves de la maladie COVID-19 et de décès intra-hospitalier lors d'une infection SARS-CoV-2. Le cardiologue à l'instar des autres spécialistes joue un rôle clé dans le dépistage des personnes à risques, la prise en charge et le traitement des patients atteints de cette maladie.

## V Références

1. Muthiah Vaduganathan et al, *N Engl J Med*. 2020 Mar 30 : Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
3. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503:535–8.
4. Wang H, Yang P, Liu K, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290–301.
5. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838–43.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7.
7. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, et al. Ang II (angiotensin II) conversion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (prolyloligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) independent. *Hypertension* 2020;75:173–82.
8. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45–51.
9. Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens* 2004;22:1971–6.
10. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:799–805.
11. May 8, 2020, at NEJM.org. *N Engl J Med* 2020;382:e102.
12. Pen Zhong and All, Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors).
13. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
14. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016;1:274.
15. Barison et al Cardiovascular disease and COVID-19. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Jul;27(10):1017–1025.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;doi:10.1001/jama.2020.1585.
17. In-Cheol Kim and al, *Eurheart journal, CARDIOVASCULAR FLASHLIGHT* doi:10.1093/eurheartj/ehaa288
18. T.GUAO and al, *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
19. R. MEHTA and al, *NEJM* 1 mai 2020.DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
20. Savoia C and Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci*, 2007; 112: 375–384
21. Falk E, Shah PK and Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38.
23. Akhmerov A and Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*, Epub ahead of print 7 April 2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
24. Yasushi Ueki, Tatsuhiko Otsuka, Stephan Windecker, Lorenz Räber *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 22, 7 June 2020, Page 2134,
25. Philippe Meyer and al, *Eurheart journal, CARDIOVASCULAR FLASHLIGHT* doi:10.1093/eurheartj/ehaa306

## Impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur la prise en charge des cancers

M. Gamaz-Bensaou, R. Chorfi-Chabou, K. Bouzid  
Université Alger 1, Faculté de Médecine  
m.gamaz@univ-Alger.dz  
m\_gamaz@yahoo.fr

### Résumé

L'association cancer et infection au SARS-CoV-2 peut être néfaste et fatale pour le patient et requiert une attention particulière. En effet les risques encourus sont relativement graves avec des complications respiratoires sévères d'autant plus que le patient a reçu un traitement par chimiothérapie dans les jours précédents son infection.

De ce fait, un changement dans la pratique quotidienne s'impose que ce soit sur le plan organisationnel du service pour la réception des patients et sur le plan thérapeutique avec une adaptation des traitements anti-cancéreux.

### Summary

The combination of cancer and SARS-CoV-2 infection can be harmful and fatal to the patient and requires special attention. In fact, the risk incurred are relatively serious with respiratory complications which is more severe as the patient received chemotherapy treatment or undergo surgery in the days preceding his infection.

As a result, a change in daily practice is required, both at the organizational level of the department for receiving patients and at the therapeutic level with an adaptation of anticancer treatment.

**Mots clés :** Cancer, SARS-CoV-2, traitement anti-cancéreux, anticancer treatment.

## I Introduction :

Le cancer et la COVID-19 sont deux maladies graves bien distinctes et leur association chez un même patient assombrit le pronostic.

Le cancer est connu de longue date et son pronostic à long terme reste sombre malgré son amélioration au cours du temps.

La COVID-19 est une nouvelle maladie dont la gravité est liée à son expansion rapide par contamination interhumaine. Sa complication majeure est le syndrome de détresse respiratoire aigu, nécessitant une prise en charge en unité de

soins intensifs (USI) et qui peut entraîner le décès.

Les traitements utilisés en oncologie médicale et qui ont grandement amélioré le pronostic des cancers sont considérés comme immunosuppresseurs ce qui expose les patients porteurs de cancers à un risque infectieux accru.

## II Données des premières études épidémiologiques :

Les premières données épidémiologiques sur le SARS-CoV-2 ou la COVID 19[2] nous viennent de Chine où l'épidémie a débuté en décembre 2019, ce qui nous a permis de connaître certaines caractéristiques des patients atteints de cette maladie.

La première étude chinoise publiée par Liang Wenhua dans le Lancet le 14 février 2020 a porté sur 2007 cas de patients infectés par le SARS-COV-2. L'analyse a été faite sur 1590 cas (417 cas étaient exclus de l'étude du fait de données insuffisantes) a permis d'obtenir pour la première fois, plusieurs informations :

- Dix-huit (18) patients soit 1 % avaient un cancer versus 0, 29 % dans la population générale et donc un taux d'infection plus important chez les patients avec un cancer par rapport à la population générale.
- Les complications respiratoires sévères étaient plus importantes dans cette population avec nécessité de prise en charge en réanimation 39 % vs 8 % ( $p = 0, 0003$ ).
- Ce risque de complications respiratoires sévères était plus important chez les patients ayant reçus une chimiothérapie ou ayant subi une chirurgie dans les mois précédents leur infection 75 % versus 43 % ( $p = 0, 0026$ ).
- La vitesse de détérioration respiratoire était plus rapide : 13 jours vs 43 jours.

#### D'autres études ont suivi :

S'agissant des données disponibles sur l'association Covid-19 et cancer, des données spécifiques aux patients atteints de cancer sont disponibles sur la base de l'expérience chinoise récente :

- L'étude de Liang [Liang W. et Al. (1) ]. Dans cette étude, le taux d'infection au COVID-19 est plus important chez des patients atteints de cancer que dans la population globale (1 % vs 0, 29 %). Spécifiquement, parmi les patients infectés, le risque de faire des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation est plus élevée chez les patients atteints de cancers que chez des patients non atteints de cancers (39 % vs 8 %,  $p = 0, 0003$ ). Sur le plan pronostic, un antécédent de chimiothérapie ou de chirurgie dans les

mois qui précèdent l'infection est un facteur pronostique important de développer des complications respiratoires sévères (OR = 5, 34,  $p = 0, 0026$ ). De même, les patients atteints de cancer présentent une vitesse de détérioration respiratoire plus rapide de 13 versus 43 jours (HR = 3, 56, IC 95 % [1, 65–7, 69]).

- L'étude de Wang[3] qui avait porté sur 138 patients a montré :
  - Un taux de patients nécessitant une hospitalisation en USI plus important chez les sujets âgés de plus de 65 ans
  - Les patients étaient atteints plus souvent de comorbidités 72 vs 37 % (dont, HTA 58, 3 % vs 21, 6 %, Mie cardio-vasculaire 25 vs 10, 8 %, diabète 22, 2 vs 5, 9 %, Maladie vasculaire cérébrale 16, 7 vs 1 %)
- L'étude de Guan[4] qui a porté sur 1099 patients a aussi montré un taux de patients hospitalisés en USI plus important chez les sujets > 65 ans 49, 2 % vs 32, 3 % chez les sujets entre 50 et 64ans.

La fréquence des comorbidités était de 39 % dans les formes sévères vs 21 % dans les formes simples.

### III Patients à risque de développer une forme grave d'infection SARS-CoV-2 :

Le partage des données internationale a permis de définir le groupe de sujets à risque important de développer une forme grave de la maladie qui sont :

- Les personnes de plus de 65 ans : 60 % des personnes infectées développent une forme sévère et 90 % des décès appartiennent à cette tranche d'âge.
- Les patients avec ATCD cardiovasculaires : HTA compliquée, ATCD d'AVC ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque

- Les patients diabétiques non équilibrés ou avec complications
- Les patients avec maladies chroniques respiratoires
- Les patients avec insuffisance rénale chronique dialysés
- Les patients avec cancers évolutifs sous traitement
- Les patients obèses avec IMC > 30

Les patients cancéreux font partie des sujets à risque du fait de leur maladie et du fait du traitement qu'ils reçoivent. D'où la nécessité de protéger nos patients de cette infection tout en gardant le traitement spécifique de ces patients qui ont par ailleurs une maladie grave qui elle aussi peut entraîner leur décès.

Devant cette pandémie, la pratique quotidienne dans les services d'oncologie médicale devra s'adapter à cette situation et une des priorités sera de protéger nos patients de cette infection qui pourrait leur être fatale tout en maintenant la prise en charge thérapeutique.

#### IV Impact de la COVID-19 sur l'activité en oncologie médicale :

La pandémie de Corona-Virus 19 nous impose deux règles à respecter qui sont la quatorzaine et la distanciation sociale ce qui perturbe la prise en charge des cancers et peut entraîner un retard à la mise en route du traitement.

La décision thérapeutique doit prendre en compte le bénéfice potentiel du traitement versus l'exposition donc le risque de contamination par le virus, en sachant que l'arrêt ou le report du traitement peut entraîner la progression de la maladie entraînant ainsi une aggravation du pronostic de ces patients.

#### 👉 Les changements dans les pratiques médicales :

Afin d'éviter la propagation du virus au sein des services de traitement des cancers, il faut implémenter de nouvelles pratiques :

- Faire un pré-screening<sup>1</sup> à 2 jours avant le RDV des patients par téléphone ou

téléconsultation et avant tout traitement en recherchant les signes d'infection au SARS-CoV-2-

- Rechercher une exposition au risque : retour de voyage, rencontre avec une personne ou contact avec un parent venant d'une zone d'endémie, contact avec un parent atteint de COVID-19
- Rechercher les signes cliniques d'infection par le SARS-CoV-2 dans les 14 jours précédents : fièvre, frissons, mal de gorge, toux sèche, difficultés respiratoires, douleurs musculaires, asthénie, anosmie, agueusie...
- Si le patient est suspect de COVID-19, l'orienter en consultation COVID-19 pour un testing et prise en charge thérapeutique si positif.
- Les patients devant recevoir une chimiothérapie cytotoxique, une thérapie ciblée ou une immunothérapie doivent être testés 48 à 72 heures avant l'instauration du traitement, par RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) du SARS-CoV-2.

- Le jour du RDV pour traitement, le patient doit se présenter avec un masque et l'interrogatoire est refait pour s'assurer qu'il n'est pas atteint de COVID-19. Si le screening est négatif, le patient est admis en salle de traitement.
- La distanciation sociale est un élément important pour éviter de propagation du virus et pour cela il faut repenser l'installation des fauteuils de traitement, en réduisant leur nombre et en leur donnant différentes orientations.

#### 👉 Protocole d'hygiène des services d'oncologie :

- Une désinfection approfondie doit être effectuée dans les salles d'examen,

salle de traitement après chaque passage des patients, à l'aide d'un désinfectant ménager (eau javellisée...)

- La désinfection inclue toutes les zones du service, bureaux, salle de préparation, zones communes, les toilettes et les équipements.
- Après désinfection des salles, aérer les salles +++++.

## V Traitement des patients atteints de cancers pendant la pandémie de coronavirus SARS-CoV-2, selon la localisation :

### ☞ Principes généraux de prise en charge quelle que soit la localisation cancéreuse :

Les patients atteints de cancers, en particulier ceux traités récemment par chirurgie ou chimiothérapie dans les mois précédents avaient un risque de développer des formes sévères de COVID-19 plus important que la population générale.

Pour éviter l'infection par le SARS-CoV-2 et éviter le report des traitements spécifiques du cancer, il y a certaines règles à respecter pour minimiser les risques.

- Les patients atteints de cancer doivent être traités dans les services d'oncologie et il faut éviter tout contact au sein des structures hospitalières entre les patients atteints de cancers et les patients atteints de COVID-19.
- Les patients en cours d'investigation y compris les gestes invasifs pour des biopsies, doivent les poursuivre pour pouvoir être traités en prenant les précautions nécessaires.
- Les patients atteints de cancers localisés et qui sont considérés comme curable doivent recevoir leur traitement sans retard.
- En cas de report d'un traitement chirurgical, d'un traitement systémique ou d'une radiothérapie, les patients

doivent être évalués régulièrement afin de s'assurer de l'absence de progression.

- Les traitements per os doivent être privilégiés pendant cette période chaque fois que cela est possible.
- Le traitement de maintenance doit être maintenu mais un espacement des inter-cures peut être proposé.

### ☞ Recommandations pour la prise en charge des trois localisations les plus fréquentes en Algérie

#### ➤ Cancers bronchiques:

Les patients présentant des comorbidités cardio-respiratoires avec un cancer du poumon ont un risque accru de développer une infection au SARS-CoV-2 et un risque de surmortalité. Par ailleurs, les signes respiratoires sont communs aux deux pathologies rendant le diagnostic plus difficile pour les nouveaux patients pendant cette pandémie.

Le traitement des cancers du poumon est un gros challenge entre le risque de contamination des patients par le SARS-CoV-2 et la nécessité de la mise en route d'un traitement anti-cancéreux efficace et en temps voulu [8].

Les décisions devront être discutées en RCP pour appliquer la meilleure stratégie thérapeutique afin d'obtenir les meilleures réponses au traitement sans exposer le patient au risque de la maladie COVID 19.

Les CBNPC aux **stades localisés** sont considérés comme curable et le traitement curateur est la chirurgie plus ou moins radiothérapie et/ou chimiothérapie adjuvante. Mais compte tenu que la chirurgie récente est identifiée comme facteur prédictif de complications respiratoires sévères nécessitant une prise en charge en réanimation, la décision chirurgicale pourra être différée de 6 à 8 semaines au plus.

Si les conditions le permettent, la chirurgie pourra être pratiquée, l'alternative thérapeutique serait une radiothérapie stéréotaxique.

Si le patient est opéré, la radiothérapie post opératoire si elle est indiquée sera complétée comme prévue.

Lorsque la chimiothérapie adjuvante sera indiquée on fera 3 cures au lieu de 4 en privilégiant un protocole à base de carboplatine au lieu du cisplatine, en association à des facteurs de croissance pour prévenir la leuco-neutropénie. Ce traitement adjuvant par chimiothérapie pourra être reporté jusqu'à 12 semaines après la chirurgie.

Pour les **stades localement avancés** [10] la radio chimiothérapie concomitante suivie d'immunothérapie (Durvalumab) de consolidation est le standard.

Ce protocole oblige le patient à venir 5 jours par semaine à l'hôpital augmentant les risques de contamination pendant le trajet et à l'hôpital (contact avec les autres patients, et le personnel soignant). L'alternative serait une radio-chimiothérapie séquentielle mais ceci augmenterait la durée du traitement. Il faudra prendre la décision une fois discutée en RCP le bénéfice risque des deux modalités par rapport au patient.

La consolidation par l'immunothérapie est un autre challenge car un des effets secondaires majeur de cette thérapie est la pneumonie qui doit être traitée par des corticoïdes. Ce diagnostic ne sera retenu qu'après une RT-PCR négatif.

Pour les **stades avancés et métastatiques** chez les patients avec un PS à 2, sujets âgés et sujets avec comorbidités, différer le traitement si possible (volume tumoral faible et patients peu symptomatiques). Si le traitement doit être maintenu, utiliser les traitements les moins toxiques et associer systématiquement les facteurs de croissance, et privilégier un doublet à base de carboplatine.

Les patients dont la tumeur présente une altération oncogénique recevra une thérapie ciblée par TKI selon le driver moléculaire, qui se présente sous forme orale plus simple à manager. La surveillance se fera par téléconsultation et l'évaluation se fera à 8 semaines et si le patient est en réponse poursuivre le traitement et faire l'évaluation suivante à 4 mois.

Sachant que l'état d'immunosuppression des patients atteints de cancer peut favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 avec des formes plus sévères mais que les traitements par des anticorps anti-checkpoints immunitaires sont des drogues immunostimulantes et non immunosuppressives.

Les patients dont la tumeur surexprime le PD-L1, privilégier l'utilisation de l'immunothérapie en monothérapie pour éviter les effets secondaires hématologiques avec possibilité de doubler la dose de la drogue et d'allonger le temps de l'inter cure afin de limiter les déplacements des patients vers l'hôpital car ceci constitue un risque d'exposition et de contamination par le virus.

Les patients symptomatiques avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif, il faudra faire une TDM thoracique afin d'évaluer l'existence et l'étendue de lésions évocatrices de Covid-19. Si la suspicion persiste, il faudra suspendre le traitement par immunothérapie jusqu'à disparition complète des symptômes.

Pour les patients symptomatiques ou asymptomatiques avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 positif, faire une TDM thoracique pour évaluer l'étendue des lésions pulmonaires. Il faudra suspendre le traitement par immunothérapie jusqu'à négativation de 2 tests successifs et la disparition complète des symptômes.

Le **CPC** est une maladie très agressive et qui répond très bien au traitement et celui-ci ne peut être différé. Pour les stades localisés on va privilégier la radiothérapie en schéma court, deux séances par jour pendant 3 semaines au lieu d'une séance par jour pendant 6 semaines. Le protocole de chimiothérapie associera du carboplatine avec de l'étoposide par voie orale pour les stades localisés et les stades métastatiques.

### ➤ Cancer du sein:

#### Dans les stades localisés :

Dans les **cancers du sein localisé** la première arme thérapeutique est la chirurgie qui doit être faite dans les délais en minimisant les temps d'hospitalisation. Seuls les cancers canalaire in

situ de bas grade ou grade intermédiaire seront reportés jusqu'à 3 mois.

La radiothérapie peut être différée de 3 à 6 mois chez les patientes avec un cancer intra-canalair, les patientes avec un cancer invasif fortement hormonodépendant et les patientes avec des comorbidités importantes. Dans ces cas une hormonothérapie sera débutée. Pour les autres cancers invasifs, la radiothérapie sera faite en temps voulu mais privilégier les schémas hypofractionnés

La chimiothérapie adjuvante doit être débutée dans les 8 semaines au maximum, suivant le geste chirurgical, et la prescription de facteur de croissance est fortement recommandée s'il existe un risque de neutropénie.

Il faudra éviter les protocoles de chimiothérapie hebdomadaire, et l'utilisation de trastuzumab en situation adjuvante n'est pas contre indiquée.

Il n'y a pas de contre-indication à la prescription d'une hormonothérapie.

Dans les **stades métastatiques** nécessitant un traitement médicamenteux, il faudra privilégier le traitement hormonal dans les cas sans crise viscérale majeure chez les patientes avec récepteurs hormonaux positifs.

Les traitements oraux seront prescrits chaque fois que cela est possible.

Éviter la prescription d'everolimus vu le risque de survenue d'une pneumopathie interstitielle et de l'immunosuppression potentielle.

### ➤ **Cancers colorectaux:**

Des ajustements thérapeutiques selon le stade de la maladie, doivent être validés par une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les **cancers du rectum localisés**, il faudra privilégier des schémas courts de radiothérapie, 25 grays en 5 fractions sans chimiothérapie et une chirurgie à 12 semaines selon l'épidémie. En cas de chimiothérapie première pour les T4 préconiser la voie orale avec un protocole type CAPOX suivi d'une chirurgie dès que possible selon l'état d'évolution de l'épidémie.

En cas d'indication de traitement adjuvant, proposer un protocole type CAPOX au lieu de FOLFOX et l'absence de chimiothérapie pour les patients fragiles.

Dans les **cancers du côlon localisés**, la chirurgie devra être réalisée dans les délais habituels, le protocole de chimiothérapie CAPOX est à privilégier au FOLFOX pour les T4. Il faudra différer la chirurgie en commençant par une stomie en cas d'occlusion.

Dans les **situations métastatiques des cancers colorectaux**, en cas de résecabilité, un report de la chirurgie est souhaitable, avec mise en route d'une chimiothérapie par capécitabine ou CAPOX. Pour les tumeurs potentiellement résecables, il faudra éviter les tri-chimiothérapies aux dépens des bithérapies avec thérapies ciblées en attente du geste chirurgical.

Dans les situations jamais résecables, toujours privilégier une bithérapie avec un traitement d'entretien par capécitabine +/- bécacizumab.

Si les patients sont en cours de traitement, discuter une pause thérapeutique de 2 mois pour les patients stables.

Les examens d'imagerie d'évaluation ou de contrôle en cours de traitement peuvent être retardés de 3 à 4 mois. Les examens de suivi post-traitement peuvent être retardés jusqu'à 12 mois. Privilégier un suivi par les marqueurs tumoraux.

## **VI Comment organiser la prise en charge thérapeutique ?**

### ☞ **Les patients en consultation de contrôle :**

Les patients ayant terminés le traitement spécifique qui peut comporter la chirurgie la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie doivent être suivis régulièrement avec un calendrier bien précis qui peut être plus ou moins rapproché selon la localisation cancéreuse.

Pour ce groupe de patients, il faudra :

- Privilégier la consultation de contrôle par téléphone ou télé consultation si cela possible
- Espacer les RDV pendant l'épidémie puis reprendre les délais de contrôle selon les recommandations après la fin de l'épidémie.
- Pratiquer les bilans de contrôle biologique ou radiologique à proximité du domicile
- Pour certaines localisations tel que les cancers du sein et qui nécessitent un traitement par hormonothérapie, poursuivre le traitement comme prévu.
- Priorité élevée = patient avec un cancer évolutif instable et dont le bénéfice du traitement est certain.
- Priorité modérée = Patient avec un cancer qui peut ré évoluer si le traitement est reporté au-delà de 6 semaines
- Priorité minime = patient avec un cancer stable et dont le traitement pourra être reporté.

A partir de ces données, il appartient au médecin traitant en charge des patients de les discuter en RCP pour décider de la pertinence du traitement en temps de pandémie.

Le but de ces directives étant d'éviter le déplacement des patients vulnérables vers les hôpitaux et de respecter le confinement tant que le virus circule afin d'éviter la contamination de nos patients.

La décision sera prise sur un certain nombre de critères pour chaque patient en respectant les groupes de priorité, à savoir : l'objectif du traitement, l'âge des patients, nombre de lignes de traitements, et la symptomatologie[6].

### ➤ Les patients en cours de traitement:

- Les patients ne doivent se présenter que sur RDV pour éviter la foule dans les salles d'attentes.
- Faire un screening par téléphone 1 à 2 jours avant le RDV de consultation et avant tout traitement en recherchant les signes d'infection au SARS-CoV-2-
- Dans la mesure du possible maintenir le traitement comme cela était prévu dans le plan de traitement de chaque patient.
- Privilégier les traitements oraux quand les drogues ont une forme orale et quand cela est possible.

Ainsi, la priorisation des soins s'appuierait sur :

- Une stratégie thérapeutique curatrice si le patient est âgé de moins 60 ans avec une espérance de vie supérieure à 5 ans.
- Une stratégie thérapeutique palliative si le patient est âgé de plus de 60 ans avec une espérance de vie inférieure à 5 ans.

### 👉 La prise en charge thérapeutique spécifique :

#### 👉 Patients atteints de cancer, infectés par la COVID-19 :

Comment hiérarchiser ou prioriser les patients et les traitements ?

- Le patient ne devra pas se rendre à l'hôpital sauf s'il y est invité.
- Privilégier la téléconsultation
- Le traitement anti-cancéreux devra être interrompu le temps de la prise en charge de l'infection virale
- Si une hospitalisation est nécessaire, le patient devra idéalement être pris en charge dans un autre service de médecine impliqué dans la lutte contre le virus, sachant qu'il devra être prioritaire, car le risque de développer des formes graves est plus important.

En accord avec Cancer Care Ontario, Huntsman Cancer Institute and Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) qui incluent dans les indications thérapeutiques la priorisation et l'évidence clinique de l'intervention, et l'ESMO ont individualisé trois groupes de priorités :

- Le patient doit être asymptomatique et avoir deux test PCR de COVID-19, successifs réalisés à 24h d'intervalle, négatifs pour pouvoir reprendre le traitement anti-cancéreux.

11. Sameera Kumar, MD, Steven Chmura, MD, PhD, Clifford Robinson, MD and al. Alternative Multidisciplinary Management Options for Locally Advanced NSCLC During the Coronavirus Disease 2019 Global Pandemic. *Journal of Thoracic Oncology*, vol 15 No. 7

## VII Conclusion :

Devant cette situation pandémique inédite, la protection de nos patients est une priorité.

Il devra être proposé une hiérarchisation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer, qui devra intégrer la nature de la stratégie thérapeutique, l'âge des patients, l'espérance de vie et le caractère récent ou non du diagnostic.

L'enjeu des oncologues durant cette pandémie serait de continuer à offrir à leur patient la possibilité d'accéder à leur traitement pour continuer à vaincre leur maladie tout en réduisant le risque d'être touché par le Covid 19.

## VIII Références

1. Liang W. et Al. Cancer patients in SARS-CoV2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncol.* 2020, march : 335-37
2. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I and al. Influenza Vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database syst Rev* 2018;2. CD008983
3. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335–7.
4. Wang D, Hu B, Hu C and al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7.
5. Guan W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China; *N Engl J Med* February 28, 2020
6. Pelin Cinar, Timothy Kubal, Alison Freifeld and al. *JNCCN*, Vol 18 Issue 5, May 2020. Safety at time of the COVID-19 Pandemic: How to keep our Oncology Patients and Healthcare Workers Safe.
7. Grellety T, et al. Infection à SARS-CoV-2/COVID-19 et Cancers solides. Synthèse des recommandations a l'attention des professionnels de santé. *Bull Cancer* 2020.
8. Jing QL, Liu MJ, Yuan J, Zhang ZB, Zhang AR, Dean NE, Luo L, Ma MM, Longini I, Kenah E, Lu Y, Ma Y, Jalali N, Fang LQ, Yang ZC, Yang Y. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv.* 2020. doi: 10. 1101/2020. 04. 11. 20056010. PMID: 32511590
9. Anne-Marie C. Dingemans, Ross A. Soo, Abdul Rahman Jazieh, Shawn J. Rice and al. Treatment Guidance for patients with lung cancer during the Coronavirus 2019 pandemic. *Journal of Thoracic Oncology.* Vol. 15 N 7:1119-36.
10. ASCO: Rapport spécial de l'American Society of Clinical Oncology : Guide de l'administration de soins anticancéreux durant la pandémie de COVID-19. 19 mai 2020.

## Covid-19 et Santé Mentale

D. Benmessaoud

Université Alger 1, Faculté de Médecine

d.benmessaoud@univ-alger.dz

ben.dalila@gmail.com

### Résumé

L'article examine les effets psychologiques de la pandémie de COVID-19 sur les soignants, sur les patients atteints de COVID-19, sur la population générale, sur la cellule familiale et sur les patients souffrant de troubles psychiatriques. Il aborde ainsi le travail sous pression des soignants, la stigmatisation des patients et le confinement et ses répercussions sur la santé mentale de la population. Les mesures de soutien et d'accompagnement psychologiques mises en place et recommandées sont évoquées.

### Summary

The article examines the psychological effects of the COVID-19 pandemic on caregivers, on patients with COVID-19, on the general population, on the families and on patients with psychiatric disorders. It thus addresses the work under pressure of caregivers, the stigmatization of patients and confinement and its repercussions on the mental health of the population. The psychological support and accompaniment measures put in place and recommended are mentioned.

**Mots clés :** COVID-19, soignants, population générale, confinement, santé mentale

**Keywords :** COVID-19, caregivers, general population, confinement, mental health

## I Introduction

Depuis le premier cas de patient COVID-19 confirmé à Ouargla le 25 février 2020, suivi du premier décès enregistré le 12 mars au niveau du premier foyer (Blida), l'Algérie a rejoint les nombreux pays affectés par l'épidémie de COVID-19. La propagation devient active sur tout le territoire et l'entrée en phase trois est officielle le 22 mars 2020 (dix jours après la déclaration de la pandémie de COVID-19 par l'OMS). Cette situation inédite d'apparition brutale et inattendue d'une maladie méconnue, fortement contagieuse et parfois mortelle, a un impact substantiel sur le bien-être psychologique.

La peur d'être infecté, d'infecter ses proches, d'être stigmatisé, associée à la peur de perdre ses sources de revenus, de se retrouver isolé coupé de ses liens sociaux, et pour certains, notamment ceux atteints de maladies chroniques,

la peur de ne plus pouvoir accéder aux soins et aux prescriptions médicales, constituent des facteurs de stress important capables de dépasser les stratégies d'adaptation mises en place par le sujet. L'équilibre psychologique est alors bouleversé entraînant des symptômes manifestes de souffrance psychique.

Les tableaux cliniques rencontrés ont déjà été décrits lors des épidémies antérieures avec des niveaux élevés d'anxiété, de dépression et de détresse psychologique, notamment auprès des soignants [1] [2] [3].

## II Les soignants : répercussions d'un travail sous pression

En cette période de crise sanitaire mondiale, les soignants, notamment ceux de première ligne, constituent la catégorie la plus exposée aux répercussions psychologiques négatives. En effet, ce personnel qui mène une bataille sans merci contre un ennemi invisible, inconnu et mortel,

avec une propagation rapide, est confronté à un stress permanent avec le risque d'un épuisement émotionnel et d'un état de détresse psychologique. Le nombre de plus en plus élevé de patients qui arrivent aux urgences (lorsque la forme est sévère), à la consultation (lorsque le cas est suspect) ou à la morgue (en cas de décès) soumet ce personnel à une pression psychologique sans précédent. Il doit faire face à une charge de travail inhabituelle, dans des conditions tout aussi inhabituelles avec une exposition directe au risque de contamination par le virus, une exigence d'adaptation rapide à de nouvelles normes de travail dans des espaces réorganisés avec des équipes recomposées.

Les soignants se retrouvent désormais confrontés à des situations inédites et excessivement délicates de :

- Décisions difficiles, qui engagent leur éthique professionnelle. De véritables dilemmes sont posés en permanence au soignant lorsqu'il se retrouve dans le contexte :
  - De présenter lui-même des symptômes suspects de COVID-19 ; doit-il alors informer ses collègues et se confiner au risque d'être discriminé ? Ou ne pas informer ses collègues et courir le risque de les contaminer ?
  - D'utiliser des moyens de réanimation à disponibilité limitée ; faudrait-il ne rien tenter et « laisser mourir » un patient ayant un pronostic sombre, et s'occuper d'un autre avec un meilleur pronostic ?
  - De prodiguer des soins à des patients atteints de COVID-19 ; est-il tenu d'accepter (ou pas) le risque de contamination personnel et familial ?
- Annonces de décès à des familles qui ne peuvent même pas voir leur proche ou se recueillir sur sa dépouille.
- Interdictions des visites au proche hospitalisé.
- Atteinte et décès de collègues, parfois très proches.

- Les chiffres rapportés par l'Institut de Santé Publique, au 26 juillet 2020, font état d'un nombre de 2926 soignants atteints de COVID-19 avec une PCR positive, soit 10, 7 % de l'ensemble des cas avec une PCR positive [4]. Quant au taux de létalité, il est de 1, 9 % (55 décès enregistrés). Les cas avec une TDM positive ne sont pas rapportés. Les wilayas de Constantine, de Batna, de Ouargla, de Sétif et d'Alger représentent les sites les plus atteints (tableau 1).

Wilayas	Cas confirmés	Rapport à l'ensemble des cas PCR +
Constantine	142	14,5 %
Batna	160	16,1 %
Ouargla	238	26,5 %
Sétif	314	13,0 %
Alger	523	19,2 %

**Tableau 1 : les cinq wilayas qui ont notifié plus de 100 cas.**

Toutes ces situations, qui arrivent en cascades, provoquent chez les soignants des sentiments d'impuissance et d'abattement, de culpabilité, d'incompétence et d'inefficacité, associés à de la peur, de la colère et de la tristesse et sont sources de détresse psychologique et de symptômes psychiatriques.

Les expériences des épidémies virales antérieures de 2003 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), de 2009 (la grippe H1N1), de 2012 (Syndrome Respiratoire du Moyen Orient) ou de 2014 (Ebola) ont bien montré l'importance de s'intéresser à la santé mentale des soignants (en particulier de première ligne). De nombreuses études ont été menées à ce sujet et ont révélé des scores élevés d'anxiété, de dépression et d'insomnie. Ainsi, par exemple, dans une étude réalisée auprès des soignants des services d'urgence à Hong-Kong, les niveaux de détresse révélés sont importants et sont liés à la peur pour sa propre santé, à celle de sa famille et des autres, à la propagation du virus, au changement

dans le travail et à l'isolement. Les infirmiers, qui avaient adopté une stratégie d'adaptation de désengagement comportemental, ont enregistré des scores significativement plus élevés que les médecins qui avaient adopté une stratégie de planification [1]. Une autre étude a observé parmi les soignants, 20 % de sentiments de stigmatisation et de rejet en rapport avec leur emploi, 15 % d'évitement du domicile familial, 9 % de réticence à travailler et de projets de démission [2]. De plus, même à distance de l'épidémie, des niveaux élevés de symptômes dépressifs caractérisés sont retrouvés chez près de 9 % des soignants dont plus de la moitié étaient fortement exposés aux patients atteints du SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) [3].

Quant à l'actuelle épidémie, une masse importante de travaux de recherche ont examiné l'état psychologique des soignants et ce depuis le début à Wuhan, en Chine. Les symptômes de dépression, d'anxiété, d'insomnie et de détresse liée à l'épidémie sont rapportés avec, dans les cas sévères, des différences significatives liées au sexe, à la fonction, au degré d'exposition et au lieu d'exercice par rapport au foyer épidémique (tableau 2) [5].

Dépression		Anxiété		Insomnie		Détresse	
50,4 %		44,6 %		34,0 %		71,5 %	
Dépression Grave		Anxiété Sévère		Insomnie Sévère		Détresse Grave	
Médecins	Infirmiers	Hommes	Femmes	1 <sup>ère</sup> Ligne	2 <sup>ème</sup> Ligne	Wuhan	Autres
4,9 %	7,1 %	3,4 %	5,8 %	1,7 %	0,4 %	12,6 %	7,2 %
P = 0.01		P = 0.001		P < 0.001		P < 0.001	

**Tableau 2 : Symptômes de santé mentale chez les soignants en Chine [5]**

### III Les patients atteints de COVID-19 : contamination et stigmatisation

Dès les premiers symptômes, toute personne est capable de « s'auto-suspecter » atteinte de COVID-19. Débutent alors toute une série d'inquiétudes et de peurs qui se succèdent : celle d'avoir déjà contaminé un de ses proches, celle d'avoir une forme sévère qui nécessite une hospitalisation et ne pas trouver de place, ou de respirateur, celle de mourir, et surtout de mourir seul, sans quasiment personne à son enterrement.

Une fois le diagnostic confirmé par une PCR positive, le choc initial de surdité émotionnelle, cède la place au doute et à la dénégation (« Il y a certainement une erreur »). Surviennent ensuite les réactions de stress, c'est-à-dire d'adaptation, qui permettent de faire face à la nouvelle situation. Lorsque ces réactions sont intenses, apparaissent alors les symptômes d'anxiété ou de dépression.

Par ailleurs, le fait d'être atteint de COVID-19, suscite parfois un sentiment de honte chez le patient, probablement en raison de la notion de contagiosité de la maladie (les maladies contagieuses sont des maladies honteuses). Le patient craint d'être isolé et stigmatisé si ça venait à se savoir. Il cache alors sa « positivité » même s'il est sous traitement anti COVID-19 : « Hamdollah, ce n'est pas le corona, c'est juste une grippe ». Il faut noter que beaucoup de patients et leurs familles sont victimes de stigmatisation et même de xénophobie [6].

De plus, pour les patients ayant été hospitalisés pour des formes sévères de COVID-19, les études réalisées nous rappellent que leur santé mentale ne doit pas être ignorée. Elle doit être évaluée pendant et après (même bien après) leur hospitalisation : troubles thymiques, troubles anxieux, troubles du sommeil, troubles post-traumatiques [7].

Enfin, il faudrait peut-être noter que plusieurs travaux de recherche ont observé une association entre la sévérité de l'infection virale et le risque suicidaire [8].

## IV Population générale :

L'impact psychologique de l'épidémie de COVID-19 va au-delà des soignants et des personnes atteintes. 30 % de la population générale signale une détresse psychologique légère à modérée et plus de 5 %, une détresse sévère [9]. Les résultats d'une méta-analyse portant sur la prévalence du stress, de l'anxiété et de la dépression en population générale pendant l'épidémie de COVID-19, en Asie et en Europe [10] ont montré des chiffres élevés pour ces trois types de symptômes (tableau 3).

		Prévalence		
		Anxiété	Dépression	Stress
ASIE	Taux	32,9 %	35,3 %	27,9 %
	n	54 593	35 688	2 748
EUROPE	Taux	23,8 %	32,4 %	31,9 %
	n	8 341	8 341	6 316

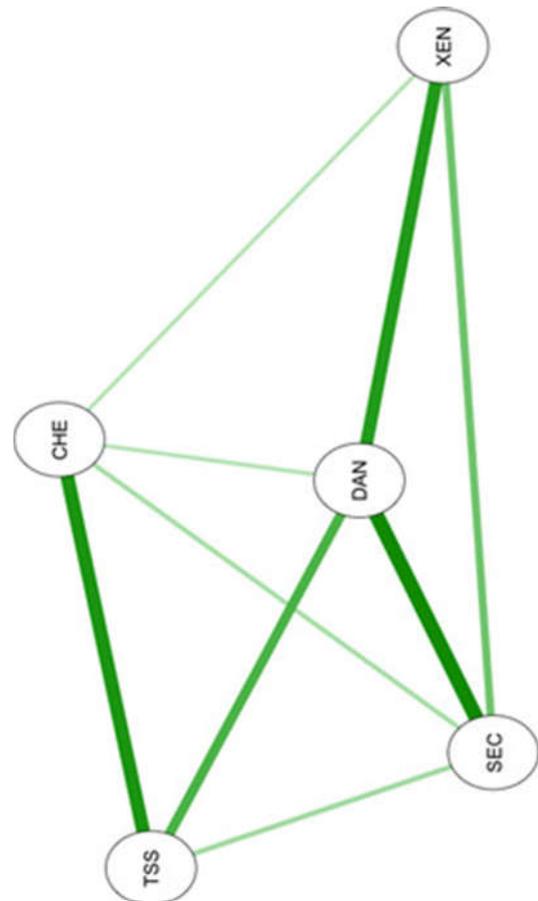
**Tableau 3 : Prévalence du stress, de l'anxiété et de la dépression [10]**

Une équipe nord-américaine a même proposé une nouvelle entité nosographique pour décrire les différentes expériences de détresse psychologique liées à la pandémie de COVID-19. Il s'agit du syndrome de stress COVID. Il est caractérisé par cinq dimensions [6] ; (Fig. 1) :

- Dimension de la dangerosité (DAN) : liée à la maladie et aux peurs de contamination (peur du contact avec objets contaminés) ;
- Dimension socio-économique (SEC) : inquiétudes liées aux conséquences financières de la pandémie ;
- Dimension xénophobe (XEN) : peur de la propagation du virus par des étrangers (les chinois étaient victimes de rejet et de stigmatisation) ;
- Dimension traumatique (TSS) : liée aux symptômes de stress traumatique (cauchemars, images et idées intrusives en rapport avec la maladie) ;
- Dimension de vérification (CHE) : liée au contrôle compulsif des informations au

niveau des médias et à la recherche de réconfort.

La peur de la maladie et de sa dangerosité constitue l'élément central de ce syndrome. Cet élément est fortement associé aux conséquences socio-économiques. Une forte corrélation est par ailleurs notée entre la compulsion de vérification des informations et les symptômes de stress traumatiques.



**Figure 1 : Interactions des dimensions du syndrome de stress COVID [6]**

La vérification compulsive des nouvelles au niveau des médias est nourrie par la quantité astronomique des informations (qualifiée par l'OMS « d'infodémiques »), pour la plupart effrayantes, que se relaient la multitude de canaux de communications disponibles. Plus de la moitié des gros titres des médias évoquent des sentiments négatifs de peur, de tristesse et de colère [11]. Ces émotions négatives provoquent une amplification de la perception du risque qui est d'abord individuelle puis sociale [12] [13]. Les réponses comportementales du grand public sont celles qu'on a vues au début de l'épidémie : ruée

vers les supermarchés pour le stockage de la nourriture et des produits d'hygiène.

## V Confinement : conséquences de nouvelles expériences

Parmi toutes les mesures prises par les différents pays du monde pour limiter la vitesse de propagation de l'épidémie, le confinement est celui qui a suscité le plus de débat. En effet, malgré son utilité épidémiologique avérée, son impact sur la santé mentale n'a malheureusement pas été pris en compte.

En Algérie, un décret exécutif a été pris par les autorités pour mettre en place le confinement sanitaire à domicile, restreindre la circulation et encadrer les activités de commerce et d'approvisionnement des citoyens. Le confinement a été mis en place à partir du 23 mars 2020 : total pour la wilaya de Blida et partiel pour le reste des régions du territoire.

Le confinement est une expérience nouvelle pour des millions de personnes qui, du jour au lendemain, se retrouvent contraintes à rester chez elles sous peine d'être contaminées par un virus mortel.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que cette situation nouvelle, inattendue et prolongée engendre des effets psychologiques négatifs :

- Sommeil perturbé, en termes de qualité, chez près d'une personne sur deux, âgée entre 24 et 54 ans [14]. Cette détérioration est encore plus importante chez le sujet âgé et isolé.
- Anxiété : des symptômes anxieux modérés à sévères ont été mis en évidence chez le tiers de la population confinée à plus de 84 % dans une étude menée en Chine, en population générale [15].
- Dépression : la même étude [15] a révélé des symptômes dépressifs modérés à sévère chez plus de 16 %.
- Suicide : le confinement majore l'isolement social et la solitude, augmentant ainsi la vulnérabilité suicidaire. Certaines populations sont plus à risque : les personnes âgées, les

étudiants en cités universitaires, les personnes vivant dans la précarité et l'insécurité financière [8].

- Troubles du comportement alimentaire : la situation de confinement peut constituer un facteur de risque soit de compulsions alimentaires (avec prise de poids), favorisée par une disponibilité permanente de nourriture et une exposition soutenue aux publicités et aux émissions culinaires, soit de restriction alimentaire accentuée par une peur de grossir liée à la sédentarité imposée.
- Addictions : pour les personnes qui consomment des substances psychoactives, le confinement peut engendrer soit un sevrage involontaire, soit une surconsommation. Pour les autres, les substances psychoactives, internet et jeux vidéo peuvent constituer un antidote aux sentiments d'isolement, d'anxiété et d'ennui liés au confinement. Le risque d'addiction est à redouter.
- Modification de la vie des familles : la perturbation des rythmes sociaux de la vie quotidienne (déposer les enfants à la crèche ou à l'école, aller au travail, rencontrer des amis, manger à midi, rendre visite à ses proches, se livrer à des activités de loisirs extérieures...) impacte négativement le bien-être familial et risque d'affecter les relations interpersonnelles dans le couple, au sein de la fratrie, entre parents et enfants, ou entre personnes vivant sous le même toit. Il est, en effet, très difficile de gérer, dans des appartements exigus, des enfants qui ne vont plus à l'école, des adultes qui ne vont plus travailler, des retraités qui n'ont plus droit à leur sortie quotidienne dans les jardins publics ou à leur partie de dominos avec les copains du même âge... L'escalade des conflits est vite perceptible.
- De plus, le confinement a suspendu beaucoup de rituels familiaux liés aux repas et soirées ramadanesques, à la

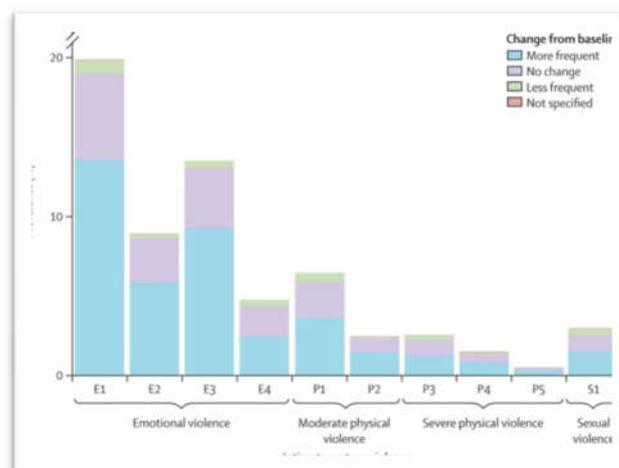
célébration des fêtes religieuses et des naissances, aux cérémonies des fiançailles et des mariages, aux veillées mortuaires... Cette interruption aggrave le sentiment d'angoisse, d'isolement et de solitude.

- Violences intrafamiliales : depuis le début de la pandémie de COVID-19 et de l'instauration du confinement, le nombre d'appels pour violences domestiques est en nette augmentation : de 40 à 50 % au Brésil, de 25 % au Royaume Uni, de 20 % en Espagne, de 10 % à New York et de 27 % en Alabama [16].

Les principaux facteurs supposés concourir à cette augmentation de la violence domestique sont :

- La détresse économique liée à la perte d'emploi et à la diminution des ressources financières ;
- Le manque de soutien social dans un contexte de distanciation imposée et prolongée ;
- La promiscuité et l'exiguïté des espaces de vie pour des familles souvent nombreuses obligées à rester à la maison ;
- La précarité sociale préexistante.

Une étude menée auprès de mères de familles dans une région rurale du Bangladesh [17], où la pauvreté s'est intensifiée pendant le confinement, relève une hausse des violences conjugales : émotionnelles pour les deux tiers des femmes, physiques et sexuelles pour la moitié d'entre elles [Fig. 2].



**Figure 2 : Prévalence de la violence dans le couple pendant le confinement [17]**

**Violences émotionnelles** (insulte [E1], humiliation [E2], intimidation [E3], Menace [E4]), **violences physiques** (gifle [P1], cheveux tirés [P2], coup de poing [P3], coup de pied... [P4], menace par une arme [P5]), et **violences sexuelles** [S1].

## VI Les patients souffrant de troubles psychiatriques

En cette période de pandémie, les patients souffrant de troubles psychiatriques manifestent une détresse psychologique plus importante que la population générale en raison de leur vulnérabilité aux situations stressantes.

L'accessibilité limitée aux structures de soins de santé mentale et l'isolement social amplifient leur détresse et exacerbent leurs troubles : troubles obsessionnels compulsifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur, du sommeil et troubles psychotiques.

Par ailleurs, ces patients présentent plus de comorbidités somatiques chroniques (diabète, hypertension artérielle, obésité, maladies respiratoires liées à l'addiction au tabac) ce qui augmente le risque de formes sévères en cas de contamination.

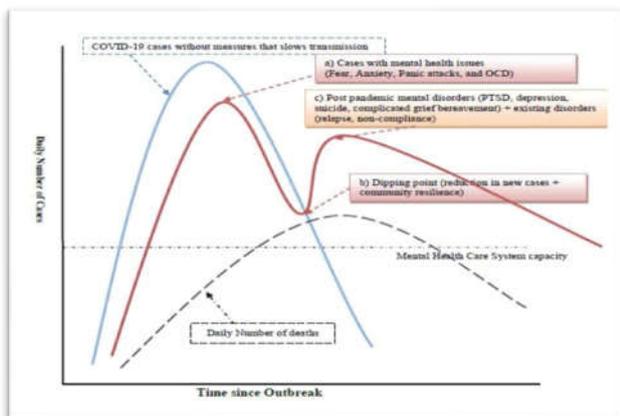
## VII Dispositions particulières

Devant l'ampleur des conséquences de l'épidémie de COVID-19 sur la santé mentale, des programmes de prises en charge psychologique sont proposés dans plusieurs pays à travers le

monde. Ils concernent les soignants, les patients, les personnes vulnérables et le grand public. Cependant, il est nécessaire d'adapter ces programmes à la réalité des situations : moment d'intervention, abord des populations cibles, nature des services proposés, type de demande... En Chine par exemple, le plan d'intervention psychologique mis en place pour les soignants de première ligne a été contesté par ces derniers [18]. Ils ont exprimé des demandes complètement différentes : besoin d'équipements de protection individuelle, de repos, de formation (réagir aux troubles émotionnels des patients pris en charge). Le plan a été réajusté.

Pour la population générale, un modèle conceptuel a été élaboré. Il a pour objectif de développer un programme global, cohérent et adapté à la dimension psychologique des épidémies.

Ce modèle est basé sur une illustration graphique (Fig. 3) qui fait articuler les stades évolutifs de l'épidémie de COVID-19 aux modifications des réactions émotionnelles (appelées courbe épidémique émotionnelle) [19].



**Figure 3 : Courbe épidémique émotionnelle [19]**

Ainsi, la courbe émotionnelle (Fig. 3) présente, selon ces auteurs, deux pics : un premier (a) associé à l'aggravation de la situation épidémiologique avec pour conséquences, des symptômes tels que la peur, l'anxiété, la dépression, des troubles du sommeil, des attaques de panique, des troubles obsessionnels compulsifs, des idées ou des comportements suicidaires, et un second (c), assimilé aux troubles mentaux post pandémiques : symptômes post-traumatiques, de deuil, de dépression, ou de

reprise évolutive de pathologies psychiatriques antérieures.

Entre les deux pics (a et c), un point de décroissance émotionnelle est décrit. Il est témoin d'une résilience psychologique. Ce point est associé à une décrue de l'épidémie.

Par ailleurs, les auteurs décrivent des facteurs qui participent aux deux pics émotionnels. Il s'agit, pour le premier, de la circulation des informations de manière instantanée (vitesse de propagation élevée via les médias lourds, internet, les réseaux sociaux), parfois inadaptée ou même erronée, des représentations mythiques de la pandémie, d'une manipulation des actualités... Pour le second pic, il serait lié au décès de proches, au stress financier avec perte d'emploi, annulation de projets, difficultés d'investissement, insécurité alimentaire...

En Algérie, les professionnels de santé mentale, par petits groupes éparses, de manière spontanée, ont tenté de mettre en place, chacun dans les limites de ses possibilités d'action, des dispositifs de soins curatifs et préventifs. Ils ont ainsi montré leur disponibilité en créant des espaces dédiés à l'écoute, à l'accompagnement, au soutien, en utilisant les moyens accessibles aux uns et aux autres (technologie du numérique incluse).

## VIII Conclusion

L'impact psychologique de la pandémie de COVID-19 sur la santé mentale peut être profond et durable. Il concerne aussi bien les soignants et les soignés que le reste de la population.

Il est donc bien raisonnable de ne plus considérer le bien-être psychologique comme une option facultative, alors qu'il est aussi important que la santé physique.

Sur le terrain, nous remarquons bien l'état d'épuisement, de détresse élevée et de bouleversements psychologiques, individuels et familiaux, induits par cette pandémie.

L'implication des professionnels de la santé mentale ne suffit pas à elle seule. Elle nécessite l'implication active des pouvoirs publics.

Toute une réflexion sur les dispositifs de santé mentale, préventifs et curatifs, et sur les stratégies d'intervention précoces et durables, doit être menée avec les professionnels de terrain.

### Points forts

La pandémie de COVID-19 a un impact significatif sur la santé mentale.

Les soignants de première ligne constituent une population à risque.

Le confinement, le remaniement des repères sociaux, les préoccupations économiques favorisent la détresse psychologique et la violence domestique.

Des dispositifs, adaptés et cohérents, de prise en charge psychologique s'imposent.

## IX Références

1. WONG TW., YAU JK., CHAN CL., KWONG RS., HO SM., LAU CC., et al. The psychological impact of severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in emergency departments and they cope. *Eur J Emerg Med*, 2005 ; 12 : 13 – 18.
2. BAI YM., LIN C-C., LIN C-Y., CHEN J-Y., CHUE C-M., CHOU P. Survey of stress reactions among health care workers involved with SARS outbreak. *Psychiatr Serv.*, 2004 ; 55 (9) : 1055 – 1057.
3. LIU X., KAKADE M., FULLER CJ., FAN B., FANG Y., KONG J., et al. Depression after exposure to stressful events : lessons learned from the severe acute respiratory syndrome epidemic. *Comprehensive Psychiatry*, 2012 ; 53 : 13 – 23.
4. HANNOUN D., BOUGHOUFALAH A., MEZIANI K., HELLAL H., LAZAZI ATTIG A., AIT OUBELLI K. et al. Pandémie de Covid-19, Algérie. Situation épidémiologique du 26 juillet 2020. *Bulletin épidémiologique de l'Institut National de Santé Publique*, 2020 ; 83 : 1 – 9.
5. LAI J., MA S., WANG Y., CAI Z., HU J., WEI N., et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*, 2020 ; 3 (3) : e203976. doi: 10. 1001/jamanetworkopen. 2020. 3976
6. TAYLOR S., LANDRY C. A., PALUSZEK M. M., FERGUS T. A., MCKAY D., ASMUNDSON G. I. G. COVID stress syndrome : concept, structure, and correlates. *Depress Anxiet y.* 2020 ; 37 (8) : 706 -714. doi: 10. 1002/da. 23071.
7. HU Y., CHEN Y., ZHENG Y., YOU C., TAN J., HU L., et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain Behav Immun.* 2020 ; S0889-1591 [20] 30948-X. doi: 10. 1016/j. bbi. 2020. 07. 016
8. CONEJERO I., BERROUIGUET S., DUCASSE D., LEBOYER M., JARDON V., OLIE E., COURTET P. Epidémie de COVID-19 et prise en charge des conduites suicidaires : challenge et perspectives. *Encéphale*, 2020 ; 46 (3) : S66 – S72.
9. QIU J., SHEN B., ZHAO M., ANG Z., XIE B., XU Y. A nation wide survey of psychological distress among chinese people in the COVID-19 epidemic : implications and policy recommendations. *General Psychiatry*, 2020 ; 33 (2) : e100213. doi:10. 1136/gpsych-2020-100213.
10. BROOKS SK., WEBSTER RK., SMITH LE., WOODLAND L., WESSELY S., GREENBERG N. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it : rapid review of the evidence. *The Lancet*, 2020 ; 395 (10227) : 912 – 920.
11. ASLAM F., AWAN TM., SYED JH., KASHIF A., PARVEEN M. Sentiments and emotions evoked by news of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Humanities and social sciences communications*, 2020 ; 7 [23] doi. org/10. 1057/s41599-020-0523-3
12. KASPERSON R E., RENN O., SLOVIC P., BROWN HS., EMEL J., GOBLE R., et al. The social amplification of risk : a conceptual framework. *Risk Analysis*, 1988 ; 8 (2) : 177-187
13. SLOVIC P. Perception of risk. *Science*, 1987 ; 236 (4799) : 280-285.
14. HARTLEY S., COLAS DES FRANCS C., AUSSERT F., MARTINOT C., DAGNEAUX S., LONDE V., et al. Les effets de confinement SARS-CoV-2 sur le sommeil : enquête en ligne au cours de la quatrième semaine de confinement. *L'Encéphale*, 2020 ; 46 : S53 –S59.
15. WANG C., PAN R., WAN X., TAN Y., XU L., HO CS., HORC. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of 2019 coronavirus disease (covid-19) epidemic among the general population in china. *International Journal of Environment Research and Public Health*, 2020 ; 17 (5) : 1729. doi :10. 3390 / ijerph17051729
16. SHARMA A., BORAH SB. COVID-19 and domestic violence : an indirect path to social and economic crisis. *J Fam Violence*, 2020 ; 28 : 1 – 7.
17. HAMADANI J D., HASAN M I., BALDI A., HOSSAIN S J., BHUIYAN M S A., et al. Immediate impact of stay-at-home orders to control COVID-19 transmission on socioeconomic conditions, food in security, mental health, and intimate partner violence in Bangladeshi women and their families : an interrupted time series. *The Lancet Global Health*, available online 25 August 2020, doi. org/10. 1016/S2214-109X (20) 30366-1
18. CHEN Q., LIANG M., LI Y., Guo J., FEI D., WANG L., et al. Mental health care for medical staff in china during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*, 2020 ; 7 (4) doi. org/10. 1016/S2215-0366 (20) 30078-X
19. RANSING R., ADJIUKWU F., PEREIRA-SANCHEZ V., RAMALHO R., ORSOLINI L., et al. Mental Health Interventions during the COVID-19 Pandemic : A Conceptual Framework by Early Career Psychiatrists. *Asian Journal of Psychiatry*, 2020 ; 51 (102085) doi. org/10. 1016/j. ajp. 2020. 102085.

## COVID-19 : Etats des lieux pendant la pandémie au service de pathologie et chirurgie buccale du CHU Issad Hassani de Béni Messous

S. Taright-Bazi, N. Aitmouffok, R. Lattafi  
 Université Alger 1, Faculté de Médecine  
 r.lattafi@univ-alger.dz  
 rlattafi@hotmail.fr

### Résumé

Durant cette période pandémique Covid-19, le risque de transmission du virus étant omni présent, le médecin dentiste ne doit, en aucun cas, exercer sa profession dans des conditions susceptibles de compromettre la sécurité et la santé de l'ensemble des professionnels de santé ainsi que celle des patients.

Pour cela, dans la lutte contre ce virus invisible et singulièrement agressif, le médecin dentiste doit prendre et faire prendre par ses collaborateurs toutes les dispositions et précautions nécessaires à la limitation de sa transmission.

En effet, comme nous le verrons tout au long de ce travail, les mesures préventives seront rigoureusement appliquées, voire renforcées compte tenu des soins particuliers inhérents à la pratique bucco-dentaire.

### Summary

During this Covid-19 pandemic period, the risk of virus transmission being almost present,

The dentist must not, under any circumstances, practice his profession under conditions likely to compromise the safety and health of all healthcare professionals as well as that of patients. For this, in the fight against this invisible and singularly aggressive virus, the dentist must take and have his employees take all the necessary measures and precautions to limit its transmission. Indeed, as we will see throughout this work, the preventive measures will be rigorously applied, even reinforced, given the particular care inherent in oral dental practice.

**Mots clés :** Pandémie covid-19, confinement, contamination, mesures préventives soins odontologiques.

Le 12 mars 2020, l'OMS a officiellement déclaré le statut de pandémie concernant le coronavirus SARS-CoV-2 et des mesures préventives drastiques sont, jusqu'à l'heure actuelle, préconisées étant donné le profil de ce virus particulièrement agressif et dévastateur. En effet, les derniers chiffres issus du CSSE (*Center of Systems Science and Engineering*) du 26-06-2020, montrent [1] :

- **Dans le monde :**

- Nombre total de cas : 10 190 805 ;
- Nombre de guérison : 5 165 792 soit un taux de guérison de 50.69 % ;
- Nombre de décès : 502 716 soit un taux de mortalité de 4.93 % ;
- Le taux de personnes encore malades est de 44.38 %.

- **En Algérie :**

- Nombre total de cas : 12 968 ;
- Nombre de guérison : 9 202 soit un taux de 70.96 % ;

- Nombre de décès : 892 soit un taux de 6.88 % ;
- Le taux de personnes encore malades est de 22.16 %

Toujours selon le CSSE, l'Algérie a enregistré le taux le plus élevé au monde [2].

Par conséquent, dans notre pratique, face à cette **pandémie Covid-19**, le médecin dentiste hospitalo-universitaire a dû s'adapter, en changeant certaines habitudes de pratique quotidienne, **en renforçant les barrières de sécurité** à savoir notamment, toutes les mesures d'hygiène et d'asepsie inhérentes à la prise en charge des patients.

Compte tenu du fait que notre activité est particulièrement génératrice d'aérolisation de gouttelettes de salive, il importe que les cabinets dentaires ne deviennent pas un lieu de transmission du virus pour les patients et pour les professionnels de santé.

De plus, pour la motivation continue et du malade et du personnel de santé, les recommandations du Ministère de la Santé stipulent qu'**au sein de chaque cabinet, des fiches rappelant en permanence, les mesures d'hygiène, doivent être placardées.**

Notre activité, au sein du Service de Pathologie et Chirurgie Buccales, en cette période pandémique Covid-19, a dû adapter ses pratiques quotidiennes conformément aux instructions du Ministère de la Santé du 3 Avril 2020, et conformément aux recommandations *relatives aux modalités d'hygiène et d'asepsie* largement démontrées par de nombreuses Unités Internationales de Recherche et diffusées via les médias.

Par conséquent, afin de pallier à ces risques de transmission, pour préserver la santé des patients et celle des professionnels de santé et administratifs, pour assurer la continuité des soins, **la gestion générale du service**, s'est déroulée en fonction des *caractères du virus lui-même, des mesures d'hygiène et d'asepsie, de l'urgence des gestes à effectuer ou à ne pas effectuer* ainsi qu'en fonction de *l'état de santé général du patient*.

Pour appliquer toutes ces mesures préventives, pour mieux les comprendre, pour mieux les appréhender et les respecter, des instructions ont été fixées et retracées comme ci-dessous :

### ☞ **Concernant les voies de transmission du virus [9]**

Son **mode de transmission**, particulièrement dans notre pratique dentaire, peut se faire :

Soit, **directement, par projection de gouttelettes de salive dans l'air** ; puisque ces petites suspensions dans l'air ambiant, pendant d'ailleurs un temps non déterminé, peuvent en retour se projeter sur le praticien, surtout lorsque le patient parle, tousse ou éternue ... : *ce virus pouvant pénétrer dans l'organisme à travers les muqueuses buccales, nasales et/ou ophtalmiques* ;

Soit, **indirectement via une surface inerte contaminée** : matériel dentaire, tablette, instruments ou par contact des mains.

Par conséquent, afin de lutter contre **ces 2 voies de transmission, les premières mesures préventives prises seront, en fonction du mode de contamination** :

- **La contamination par contact impose** le respect des règles d'asepsie pour tous les dispositifs dentaires, les surfaces de travail ainsi que le lavage fréquent des mains ... ;
- **La contamination par gouttelettes**, impose la protection du soignant et du soigné par le port de masque, de visière ou de lunettes de protection, par la mise à demeure de champ opératoire
- **La contamination par aérosolisations**, impose aussi le respect des règles d'asepsie des locaux, par aération, décontamination et par le port permanent d'EPI, de visières ou de lunettes de protection...

A ce propos, dans notre service, Le Pr. Chef du Service a dû inviter **au confinement** :

- Deux jeunes praticiens contaminés Covid + ;

- Un jeune personnel du paramédical Covid + ;
- Récemment, un jeune patient atteint d'hémopathie s'est révélé Covid+ après sa prise en charge pour une extraction dentaire en urgence. Sous l'initiative du Service de Médecine de Travail, toutes les personnes qui ont été à son contact, soit six personnes, ont bénéficié de tests de dépistage virologique.

### 🔑 Gestion de notre structure administrative

Le *personnel administratif*, avant de pénétrer dans le lieu de travail doit, obligatoirement, se laver les mains avec une Solution Hydro-Alcoolique (SHA), porter des gants, et un masque ;

Il doit à chaque fois :

- Se laver les mains avec une SHA après avoir manipulé les documents tels : *dossiers médicaux, ordonnances, cartes de rendez-vous...* ;
- Désencombrer au maximum les surfaces de travail du matériel inutile ;
- Multiplier la fréquence de désinfection des surfaces inertes : *ordinateurs, bureau, téléphone, poignées de portes...* ;
- Protéger les surfaces de travail et tous les *équipements informatiques*, ... par un champ de protection ;
- Aérer les salles régulièrement.

### 🔑 Gestion des structures d'accueil et réception des patients

Depuis Mars 2020, *une astreinte quotidienne du personnel médical et paramédical*, organisée dans le service, *a permis la gestion des structures d'accueil et celle des patients*, afin de d'éviter tout encombrement et toute surcharge, en nombre, de malades :

**Au niveau des structures** d'accueil, il a fallu que :

- **Le personnel non soignant**, responsable de l'accueil, de l'information

et de la sélection des patients ..., porte une tenue professionnelle, un masque chirurgical, des lunettes de protection. Une distanciation d'au moins un mètre entre » lui et le patient » est imposée.

- Cette même distance est aussi recommandée pour les personnels « entre-eux ». De plus, ils ne doivent s'introduire dans la salle de soins qu'en cas de besoin et avec l'accord du praticien.
- **En zone d'accueil**, en l'absence de panneau de plastique, des vitres sont interposées entre « personnel et malades ». Pour autant, cela n'empêche pas le port de masque et de lunettes de protection.

Gestion de l'accueil des patients [3-10]

- **Dans les salles d'attente, le nombre de personnes est limité au maximum.** Seuls les patients nécessitant une consultation sont autorisés à demeurer dans la salle d'attente ;
- **Le personnel responsable des salles d'attente**, veille au respect de la distanciation d'un mètre entre chaque individu. Lorsqu'elle n'a pas été possible, par insuffisance d'espace, tous les autres patients ont été priés d'attendre à l'extérieur en respectant toujours cette distanciation ;
- **Dans les salles de soins, pour restreindre le nombre de malades, l'entrée dans ces salles n'est autorisée qu'au seul soigné**, hormis les cas où l'intervention nécessite l'aide d'un assistant dentaire ou lorsqu'un enfant réclame un accompagnateur adulte ;
- Mais, patient et accompagnateur, sont munis d'un masque chirurgical et doivent se laver, au savon et à l'eau, et se désinfecter les mains avec une SHA, mise à leur disposition, avant leur accès en salles de soins.

## ☞ Gestion du cabinet dentaire proprement dit [7-9]

Elle s'applique et intéresse aussi bien le praticien dentaire, les collaborateurs, les adjoints et bien sûr les patients.

### ➤ Pour minimiser le risque de contamination et de transmission du virus :

- La salle de soins est vidée au maximum de tout matériel non utile à l'exécution de l'acte (cf. photo 1) ;
- Le reste du matériel est recouvert d'un champ stérile ;
- Le praticien et l'assistant(e) dentaire, avant et après toute manipulation instrumentale, procèdent systématiquement au lavage et à la désinfection des mains, avant d'enfiler des gants stériles.

### ➤ Le personnel soignant:

*Praticiens, assistantes, infirmières...* est tenu de **respecter toutes les mesures d'hygiène relatives aux mains, au port des équipements de protection individuelle :**

- **Le masque FFP2** ou **N95/KN95** (norme américaine/chinoise), **charlotte** et **sur-blouse** à manches longues sont de rigueur et sont changés entre chaque patient particulièrement en chirurgie orale ;
- **Le port de barbe** est déconseillé en raison de l'entrave qu'il constitue pour l'adaptation du joint périphérique du FFP2 ;
- **La tenue professionnelle** est changée à la fin de chaque demi-journée ou dès que celle-ci est souillée ou mouillée ;
- **Les lunettes de protection**, sont désinfectées entre deux patients ;
- **Les gants non stériles** sont à usage unique.

Néanmoins, dans le **contexte actuel de pénurie d'Équipement de Protection Individuelle**, des

solutions intermédiaires sont proposées, puisque selon les **Directives des Hautes Autorités de la Santé Publique**, il est permis : [2-3]

- De prolonger l'usage d'un masque pour plusieurs patients ;
- De faire une vacation de 4 à 8 heures maximum, avec un même masque FFP2 ;
- Mais, la réutilisation de masque après stérilisation doit être évitée ou alors il faudra respecter les recommandations pour la réutilisation des Équipements de Protections Individuels. **Tout masque doit être changé lorsqu'il est humide ou souillé.**

## ☞ Gestion des unités de consultation, d'exodontie et de chirurgie orale

Toutes les **activités hospitalières** se sont partiellement poursuivies mais n'ont jamais été totalement suspendues. Néanmoins,

### ➤ En unité de consultation;

Dès l'accès du malade au niveau de cette structure et selon les prérogatives de l'aide-soignante, le port d'un masque chirurgical, le lavage des mains et leur friction à l'aide d'une SHA ont été des préalables irrévocables (photo 1) ;



**Photo 1 : Salle de soin vidée d'instruments inutiles  
Présentation d'un malade en unité de consultation  
(Photo du Service de Pathologie et Chirurgie  
Buccales C.H.U Béni Messous)**

Cependant, au cours de la consultation :

- Si au cours de l'interrogatoire, des cas suspects de contamination Covid-19 sont révélés, les dispositions suivantes sont prises en considération :
  - En présence d'un ou de plusieurs signes évocateurs donc en cas de suspicion de Covid-19, le patient est Orienté vers un service hospitalier spécialisé pour dépistage et éventuellement confinement voire isolement ;
  - En cas de maladie Covid-19 signalée par le patient, une réévaluation du statut virologique du patient avant sa prise en charge urgente au sein de notre service.

Cet interrogatoire révélant le motif de la consultation a aussi permis la sélection les patients en fonction de l'urgence ou non. En effet :

- Tous les cas non urgents ont été reportés jusqu'à la levée du confinement ;
- Les consultants admis en urgence pour infections aiguës, phénomènes douloureux ou traumatismes de tout type... ont bénéficié d'avis et de conseils élémentaires, dans certains cas, de prescriptions (*antalgique-anti-infectieux-anti-inflammatoire...*) et/ou d'un acte thérapeutique simple.  
Les actes chirurgicaux plus compliqués, nécessitant une préparation tel un bilan radiologique, biologique ou autre, relèvent de l'unité de chirurgie orale et ont donc nécessité un rendez-vous ;
- Tous les patients présentant des facteurs de comorbidité ont été pris en charge en consultation et seuls les actes urgents ont été pratiqués.

Mais pour rester en accord avec les instructions ministérielles et éviter de faire, de notre **structure**

médicale, un foyer de contamination et de transmission de la Covid-19 :

➤ En unité d'exodontie et/ou de chirurgie orale ;

- Toutes les activités chirurgicales considérées comme non urgentes et n'ayant pas de répercussion sur la santé générale du patient ont été également reportées à une date ultérieure, étant donné que chaque acte est potentiellement contaminant en raison d'une aérolisation inéluctable ;
- Toutes les activités chirurgicales urgentes ont été effectuées selon les protocoles préventifs de prise en charge et ont concerné essentiellement :
  - Les extractions dentaires urgentes, chez les sujets non à risque et à risque : hémophiles, cardiopathes, hypertendus, diabétiques, immunodéprimés...
  - Les traumatismes dentaires et alvéolo-dentaires ayant nécessité des ligatures ou autres...
  - Les plaies muqueuses et/ou cutanées ayant nécessité un parage et des sutures ;
  - Les hémorragies post-traumatiques ou spontanées dentaires et/ou muqueuses ayant nécessité une hémostase appropriée ;
  - Les infections notamment aiguës ayant nécessité un drainage (abcès-cellulites circonscrites...) ou un curetage (alvéolites ...)
  - Les prélèvements biopsiques dans un but diagnostique dans certaines situations pathologiques urgentes (tumeurs des glandes salivaires ou autres...)

Cependant, rappelons qu'en médecine dentaire, tous ces actes sont à risque de transmission de la Covid-19 par aérolisation [9,11]

- **Les autres mesures préventives nécessaires dans ce contexte de pandémie et de confinement au niveau de ces unités reposent aussi sur la restriction du nombre de malades, organisée de cette manière :**
  - **Le regroupement des actes thérapeutiques, extractions dentaires en particulier**, semble avoir été une bonne alternative même si la séance de travail a été plus longue puisque ce regroupement a permis **d'éviter de multiplier les « allées-retours » inutiles mais surtout à risque.**
  - **La programmation des patients à risque** s'est effectuée selon le protocole suivant :
    - Préférentiellement en **fin de vacation**, c'est-à-dire, soit en *fin de matinée*, soit en *début d'après-midi*, en considérant les horaires du confinement ;
    - Des **demi-journées ont été réservées exclusivement pour ces patients** ;
    - Les **rendez-vous ont été espacés à intervalles plus ou moins réguliers**, par rapport à la durée de l'acte prévu par le praticien. Ceci a permis **d'éviter toute surcharge des salles d'attente des unités de soins**, tout en permettant, le **cas échéant**, *d'observer et de respecter là aussi la distanciation.*
  - **Une consultation téléphonique** a permis un suivi dans certains cas où le déplacement n'a pas été jugé nécessaire.

## ☞ Mesures préventives concernant les soins bucco-dentaires proprement dits

- **Avant, pendant et après chaque soin**

Le praticien et ses collaborateurs sont tenus de se protéger contre ce virus avant et après chaque soin :

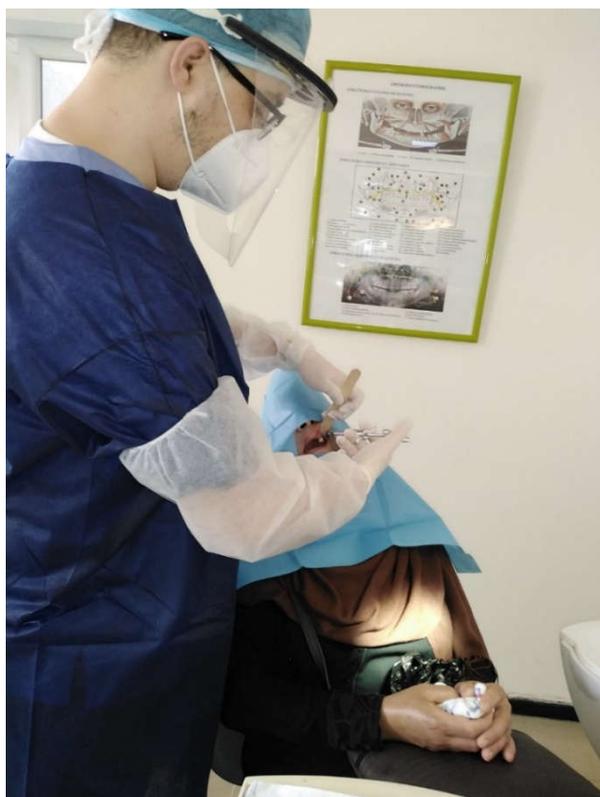
- Les procédures de lavage, eau et savon, de désinfection par une SHA, des mains sont renouvelées entre chaque patient ;
- Même en dehors de la réalisation de soins, *praticien et aide opérateur*, doivent porter ou changer leur masque systématiquement ;
- Le port de la tenue professionnelle, du masque de type FFP2, de visières ou **de lunettes de protection, d'une charlotte, d'une sur-blouse à manches longues et de gants** a été constant.

- **Avant tout soin**

- **Nous avons privilégié le plus souvent les radiographies extra-orales** (panoramiques) étant donné que les radiographies intra-orales (rétro-alvéolaires) *stimulent la sécrétion salivaire, les réflexes nauséeux et la toux, par conséquent la projection de gouttelettes de salive* ;
- **Le rinçage de la bouche, en amont du soin**, avec une *solution à base de polyvidone iodée à 0.2 %, Bétadine* en bains de bouche à 2 % (verte), à raison d'une dose diluée dans une même dose d'eau, ou alors du *peroxyde d'hydrogène, (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 1 % à 10 volumes* ou encore de la *chlorhexidine diluée* ;

### ☞ Au cours des soins :

- **Limiter au maximum les soins provoquant une aérosolisation** liée à l'usage d'instruments rotatifs, de la seringue air-eau ;
- Le praticien doit, dans la mesure du possible, se placer derrière le patient lors des soins afin d'échapper au mieux à **l'exposition aux bavures** ;
- Le praticien doit obligatoirement porter des lunettes de protection ou une visière, des gants stériles, une charlotte, une sur-blouse à manches longues et un masque de type FFP2 ; (photo 2)
- Le patient ne pouvant porter de masque au cours des soins, un champ stérile par son isolement permet l'exécution du soin. (Photo 2)



**Photo 2 : Tenue professionnelle  
Champ stérile au cours d'une avulsion dentaire  
Distanciation : praticien/patient  
(Photo du Service de Pathologie et Chirurgie  
Buccales : C.H.U Béni Messous)**

**Nous tenons à signaler quelques particularités inhérentes à l'examen bucco-dentaire :**

Au cours de **l'investigation clinique**, le port du masque par le malade voire même la distanciation entre praticien et malade, ne sont pas toujours évidents et praticables pour les raisons suivantes :

- **Si le port du masque et la distanciation restent possibles lors de l'interrogatoire ;**
- En revanche, **l'examen endobuccal** qui exige **l'ouverture buccale du patient, sous-entend que le port du masque par le patient n'est plus possible**. De plus, pour une meilleure visibilité endobuccale, **le rapprochement du praticien** vers la cavité buccale du malade devient quasi inéluctable ; de ce fait, **la distanciation n'est plus réalisable comme souhaité !**

*Donc, dans cette situation d'ouverture buccale, sans masque pour le patient et la non possibilité d'observance de la distanciation : le risque de contamination est encore plus grand pour les praticiens dentaires !*

Quoiqu'il en soit, les autres mesures préventives auxquelles nous avons prétendu sont les suivantes :

- Source de contamination, **l'utilisation de crachoir est exclue ;**
- Une **aspiration puissante** est préférée ;
- Les **soins non générateurs d'aérolisation** sont privilégiés ;
- Préférer, à la turbine, un **contre angle à bague rouge** qui utilise un débit d'eau au minimum nécessaire mais procéder à sa stérilisation après usage ;
- **Pour diminuer les projections de salive induites par l'usage de certains instruments :**
  - Les *digues*, dès que cela est possible, sont très utiles lors de l'utilisation des turbines, contre-angles : elles jouent un *rôle d'écran* dans la projection des *gouttelettes de salive* ;
  - Le *débit d'eau* est réglé au *minimum nécessaire* lors de

l'utilisation de ces 2 derniers instruments ainsi que celle de la pompe à eau ;

- Il en est de même pour le *débit d'air* lors de *l'utilisation de la pompe à air* ;
- L'aspiration doit se faire au plus près du site de soin.

- Favoriser un **fil résorbable** en cas d'actes nécessitant des sutures ;
- Si le patient nécessite un **complément de soins non urgents**, ces derniers ont été reportés jusqu'au déconfinement.

#### ➤ Entre deux patients ou après les soins

- La salle de soins est aérée, de 15 à 30 minutes, entre chaque patient ;
- Les tuyaux d'aspiration sont rincés à l'eau ;
- Les procédures de désinfection et de stérilisation des différents dispositifs médicaux sont un préalable incontournable : *fauteuil dans sa totalité* (siège, tête), *unit, plan de travail*...en utilisant un *désinfectant de surface* à la norme NF 14476 ou alors un *détergent ménager* complété par une *désinfection à l'hypochlorite de sodium à 0,1 %* ; [photos 3-4]

**Le coronavirus est inactivé en 1 minute lorsqu'il est exposé à de l'eau de javel contenant au moins 0,1 % d'hypochlorite de sodium [6-7].**

- Les sur-blouses souillées sont obligatoirement changées ;
- Les lunettes de protection sont nettoyées ;
- Les soins conventionnels des mains sont repris avant de remettre de nouveaux gants ;

Une désinfection aérienne, aurait été souhaitable puisqu'elle permet la décontamination de l'air ambiant, mais cela n'a pas été possible, ce type

de décontamination nécessitant un équipement spécifique.



**Photo 3 : Désinfection du fauteuil dentaire avant et après chaque soin**  
(Photos du Service de Pathologie et Chirurgie Buccales C.H.U Béni Messous)



**Photo 4 : Désinfection de l'unit avant et après chaque malade**  
(Photos du Service de Pathologie et Chirurgie Buccales C.H.U Béni Messous)

- Tout matériel souillé, doit être déposé dans des vidoirs spéciaux [Photos 5-6] afin d'être évacué rapidement vers les

filiales pour être traité conformément aux Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI) tout comme le VIH ou les VHB, VHC...



Photo 5 : Vidoirs à déchets (DARSI)



Photo 6 (Photos du Service de Pathologie et Chirurgie Buccales C.H.U Béni Messous)

### 🔑 Notre expérience clinique au Service de Pathologie et de Chirurgie Buccales pendant la période pandémique Covid-19

Pour juger de l'état actuel de cette période sanitaire critique, en période de pré-confinement et confinement, nous avons tenté de comparer les activités hospitalières urgentes en fonction des différentes unités de soins, consultation, exodontie et chirurgie buccale, regroupées aux seuls soins d'urgence. Nous considérons donc l'ensemble de ces unités comme étant « l'unité des soins d'urgence ».

Quoiqu'il en soit, au cours de cette période d'épidémie Covid-19, nous avons par cette étude, afin de comptabiliser le nombre de malades et d'estimer les résultats, tenté de comparer le nombre de malades au cours de la période allant des mois de mars-avril-mai 2020 à celle de l'année précédente soit 2019, toute activité, tout sexe et tout âge confondu.

Mais, pour l'établissement de ce bilan et pour son interprétation correcte pendant cette saison de pandémie Covid-19, il semble nécessaire de :

1. Rappeler que les périodes de confinement décrétées par les Hautes Autorités de Santé Publique :
  - Ont débuté, le 23 mars 2020 de 7 heures à 15 heures ;
  - Ont été modifiées, le 23 avril 2020 de 7 heures à 17 heures ;
  - Les 2 journées de l'Aid El Fitr soit le 24 et 25 avril, le confinement a été total ;
  - A partir du 14 juin 2020 : 7 heures à 20 heures.
2. Rappeler que toutes les structures publiques (étatiques) et libérales ont été appelées au confinement total étant donné que ces établissements non hospitaliers ne pouvaient pas répondre à toutes les exigences et besoins pour assurer la sécurité et la santé des patients et du personnel soignant. Par conséquent, tous les patients se sont dirigés vers les structures hospitalo-universitaires.
3. Rappeler qu'à ces périodes, se rajoute celle du mois de Ramadhan qui s'est déroulée du 27 avril au 24 mai 2020, période au cours de laquelle, le nombre de malade est habituellement en baisse.
4. Rappeler la restriction du nombre de patients exigée par cette phase de pandémie Covid-19 aux seules urgences médicales, afin d'éviter tout risque de transmission et de contamination.

Ces périodes expliquent la chute du nombre de malades et par conséquent celle des activités hospitalières.

5. Les résultats et les interprétations sont les suivants :
  - Bilan du mois de mars 2019 comparativement au mois de mars 2020 : 1 715 patients en mars 2019 contre 1 115 en mars 2020 (période d'épidémie covid-19 et pré confinement)

Cette différence, très peu significative, est probablement liée au début de l'épidémie Covid-19, au cours duquel le confinement et toutes les autres mesures de prévention n'avaient été décrétés, par Les Hautes Autorités de Santé Publique, qu'à partir du 23 mars 2020.

- **Bilan du mois d'avril 2019 comparativement au mois d'avril 2020** : 1 863 patients en avril 2019 contre 225 en avril 2020, soit environ 7 fois moins en 2020

Ce très faible taux s'explique d'abord par la sélection des patients au niveau de notre service, puis par la pratique du ramadhan et enfin par le respect du confinement de notre population. Il souligne probablement aussi, la prise de conscience de la gravité de l'épidémie.

- Bilan du mois de mai 2019 comparativement au mois de mai 2020 : 1 217 malades en mai 2019 contre 231 en mai 2020

Cette forte baisse du nombre de patients s'explique également par le maintien et le respect du confinement et apparemment aussi par la crainte, l'appréhension et l'inquiétude des patients à consulter dans les services hospitalo-universitaires foyers potentiels de Covid-19.

- Bilan des patients à risque (HIV, Hépatites...) au cours des 3 mois, mars-avril et mai 2019 comparativement aux mois de mars-avril et mai 2020 : 17 malades en 2019 contre 3 en 2020 soit, environ 6 fois moins en 2020

Cette très faible représentation des malades à risque s'explique parfaitement par l'appel particulier au confinement compte tenu du risque de contamination compromettant le pronostic vital de ces patients dont leur prise en charge est aussi particulière avec des spécificités propres.

**Pour conclure**, malgré l'ampleur de la pandémie Covid-19, malgré le potentiel de contamination de ce virus et malgré l'exposition particulièrement génératrice d'aérolisations de gouttelettes de salive dans notre pratique, grâce aux mesures préventives fidèlement et rigoureusement

appliquées dans notre service de Pathologie et Chirurgie Buccales du CHU Issad Hassani, sur l'ensemble des praticiens et l'ensemble des patients pris en charge dans notre service, soit un total de 3305 cas toute activité confondue au cours des mois de mars, avril et mai 2020, un faible pourcentage de personnes contaminées a été enregistré, 3 cas avérés de Covid positifs, 7 cas suspects ont dû subir des tests de dépistage. Néanmoins, il faut rester vigilant : *ce virus est encore là.*

Par ce travail, nous voudrions d'abord rendre un grand hommage et remercier notre Chef du Service Mr Le Pr.R.Lattafi pour son absolu dévouement et son sens de l'organisation malgré les grandes difficultés, voire les pénuries en matériel et équipement de protection, il a su les gérer et les surmonter à tout moment protégeant d'une manière incessante son personnel.

Nous saluons, particulièrement l'ensemble du personnel médical, paramédical, administratif de ce service pour leur fidélité, leur sacrifice, leur abnégation et leur sens des responsabilités engageant ainsi leur temps et compromettant leur santé !

Nous tenons à les remercier aussi et leur rendre hommage pour leur mobilisation, pour leur persévérance, pour leur endurance durant cette épidémie.

Nous remercions également le personnel administratif, le personnel de la pharmacie centrale du CHU Issad Hassani, qui malgré les difficultés d'approvisionnement ont pu mettre à notre disposition le matériel nécessaire pour lutter contre cet ennemi invisible !

Nous remercions également tous les anonymes qui ont contribué dans ce combat par de cléments et généreux dons. Mais malheureusement ces derniers ont nettement diminué avec le temps. Dans ce même contexte, nous remercions tout le personnel médical et paramédical du service pour leur précieuse aide, bienfaisance et générosité... !

Merci donc à tous ceux qui ont, de près ou de loin, collaboré dans cette guerre où l'ennemi reste imperceptible. Mais le virus circule encore, donc n'arrêtons pas et continuons à unir nos forces et conjointement à tous les citoyens algériens pour qui nous souhaitons qu'ils prennent réellement

conscience de la gravité de cette malheureuse conjoncture car : *c'est par la détermination de tout un chacun que nous arriverons à vaincre cette terrible épidémie !*

## X Références

1. [https://wikipédia.org/wiki/pandémie\\_de\\_malade\\_à\\_coron\\_a\\_virus...](https://wikipédia.org/wiki/pandémie_de_malade_à_coron_a_virus...)
2. [https://www.observalgérie\\_a\\_le\\_taux\\_de](https://www.observalgérie_a_le_taux_de)
3. **American Dental Association. ADA Interim Guidance for Minimizing Risk of COVID-19 Transmission.** Last updated 2020-04-28.
4. **Centre d'expertise en retraitement des dispositifs médicaux. Recommandations CERDM intérimaires covid-19 : Retraitement des dispositifs médicaux réutilisables.** Version 1.0 du 23 mars 2020. INSPQ
5. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/covid/recommandations-cerdm-covid19-2020-03-24.pdf>
6. **Comité des infections nosocomiales du Québec. Notions de base en prévention et contrôle des infections : hygiène et étiquette respiratoires,** INSPQ; **Septembre 2018.**
7. **Service de Documentation APB. Covid -19 et Javel.** Date de rédaction : mars 2020
8. **G. Kampf. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents** Journal of Hospital Infection 104 – 2020- 246e251
9. **Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec : Procédures en clinique dentaire en situation de pandémie-Recommandations intérimaires 8 avril 2020**
10. **Recommandations d'Experts -Rédigées Sous l'égide de l'Ordre National Des Chirurgiens-Dentistes-Coordination : Dr Florian LAURENT:Prise en charge des patients en cabinet dentaire de ville austade 3 de l'épidémie de covid-19, 24 Mars 2020**
11. **Recommandations d'Experts-Guide Soignant Recommandations Transitoires : Pour la prise en charge des patients nécessitant des soins bucco-dentaires en période de déconfinement dans le cadre de l'épidémie de COVID-19 - Version 1 du 5 mai 2020**
12. **Recommandations Régionales Covid-19 : Prise en charge en odontostomatologie en période de pandémie Covid-19. Version 2 – 3-avril 2020.**
13. [www.sante.gov.dz/images/dgss/Instruc-7-Organisation.PDF](http://www.sante.gov.dz/images/dgss/Instruc-7-Organisation.PDF)

# INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

## I Types De Publications

### Articles originaux (Thèses)

Le JUMA encourage la publication des travaux de recherche / thèse de Doctorat d'état en Sciences Médicales. Il s'agit de la présentation de résultats scientifiques originaux dans un format qui permet de comprendre et, si possible, de refaire le travail. Les articles originaux ont moins de 5 000 mots et de 40 références. Le Comité de Rédaction vérifie huit points essentiels avant d'envoyer un article original aux lecteurs-experts.

- **Le plan est-il de type IMRAD (Introduction, Méthodes, Résultats And discussion) ?** Cela, pour répondre à 4 questions :
  - Pourquoi avons-nous fait ce travail ? (introduction) ;
  - Comment avons-nous fait ce travail ? (méthodes) ;
  - Qu'avons-nous observé ? (Résultats) ;
  - Que pensons-nous de notre travail ? (Discussion).
- **La (les) dernière (s) phrase (s) de l'introduction précis (ent) -elle (s) la question posée** s'il s'agit d'une étude expérimentale ? Dans le cas d'une étude descriptive, les points d'intérêt du travail sont-ils indiqués ?
- **Le début de la discussion répond-il à la question** de la fin de l'introduction (ce qui rend inutile une conclusion à la fin du travail) ? Pour une étude descriptive, la discussion débute-t-elle par les points essentiels mis en évidence ?
- **Toutes les données chiffrées sont-elles homogènes** dans les tableaux et le texte ? Les sommes des pourcentages sont-elles de 100 ? Y a-t-il des modifications d'effectifs inexplicables dans le texte ?
- **Un style précis et simple** est-il utilisé dans la revue (phrases courtes ; faits passés exposés au passé composé, voire à l'imparfait ; données générales exposées au présent ; mots précis...) ?
- **Le titre est-il en parfaite adéquation avec le contenu** de l'article ?
- **Le résumé est-il structuré** en 4 paragraphes (Objectif (s) ; Méthodes (s) ; Résultats ; Conclusion) ? En cas d'étude descriptive, s'agit-il des paragraphes : Intérêt du travail ; Méthodes ; Résultats ; Perspectives ?
- **Les références sont-elles citées** par ordre d'apparition dans le texte ?

### Revue systématique

Des revues systématiques sont des synthèses de données publiées dans des articles originaux, et commentées par l'auteur qui en évalue la valeur scientifique. La revue systématique est exhaustive et souvent consacrée à un vaste sujet. Les revues systématiques sont présentées comme des articles scientifiques originaux. Elles ont moins de 8 000 mots. L'auteur doit exposer pourquoi il a fait une revue de la littérature, comment il a travaillé, ce qu'il a observé et ce qu'il en pense. La réalisation de cette revue systématique suit donc la structure IMRAD (Introduction, Méthodes, Résultats, et (and) Discussion), et répond à certaines exigences :

- **Traiter d'un sujet précis** dont l'énoncé est clairement exprimé dans l'introduction ;
- **Dans le chapitre « méthodes »** ou son équivalent, exposer les sources utilisées pour collecter l'information (sources documentaires, langues, mots-clés...) et indiquer les critères retenus pour sélectionner certaines références parmi l'ensemble des travaux qui ont été lus ; par exemple, l'auteur d'une revue systématique sur le traitement d'une maladie peut ne sélectionner que les études prospectives contrôlées ou d'un niveau de preuve scientifique déterminé ;
- **Détailler les résultats obtenus ;**
- **Commenter ces résultats et leur pertinence** et, le cas échéant, suggérer des orientations de recherche pour des travaux futurs ; lorsque des résultats sont contradictoires, l'opinion personnelle des auteurs, ainsi que des suggestions pour résoudre les points controversés, permettent aux lecteurs de clarifier leurs idées sur le sujet.

Le nombre des références n'est pas limité. Le résumé est structuré avec les paragraphes suivants : Contexte ; Objectif ; Sources documentaires (mots clés et langue) ; Sélection des études ; Résultats ; Limites du travail ; Conclusion.

Une revue générale systématique peut dans certains cas faire l'objet d'un travail de compilation de données et d'analyses statistiques sous forme d'une méta-analyse. Les huit points essentiels en termes de qualité de rédaction, détaillés ci-dessus pour les articles originaux, s'appliquent aux revues systématiques.

**Un cas clinique** doit rapporter un fait original : première observation d'un fait clinique, effet thérapeutique inattendu, effet secondaire inattendu... Il n'est pas utile de rapporter un fait relativement rare mais déjà publié à plusieurs reprises, ni l'association fortuite de 2 maladies rares (voire plus !). Le cas clinique doit être structuré en 3 parties :

**L'introduction** commence par un premier paragraphe qui situe la maladie (rappel de définition), un second indiquant en une phrase ou deux pourquoi est rapporté le cas, c'est-à-dire quelle est son originalité ;

**L'observation** doit être rapportée brièvement, en limitant les données marginales non utiles au diagnostic ou à la discussion, et rédigée dans un style simple, avec des phrases courtes et des verbes au passé (si possible au passé composé) ;

**Les commentaires** ont pour but de discuter le cas. Cette discussion doit donc être relativement courte et ne pas dépasser la moitié de l'article. Elle débute en rappelant l'originalité de l'observation et indique ensuite ce qu'elle apporte de nouveau par rapport à la littérature. Une critique de l'observation est faite si nécessaire (examens manquants...). Le paragraphe se termine sur les perspectives ouvertes par cette observation, sans conclure sur des conseils ni des conduites à tenir. Un cas clinique ne devant en aucun cas être rapporté pour faire de l'enseignement, les commentaires ne doivent pas avoir un but didactique.

Le texte doit faire moins de 1 500 mots. Le résumé en français (et si possible en anglais) doit être structuré en 3 paragraphes : originalité, observation, discussion (ou commentaires). Un cas clinique a moins de 15 références.

**La mise au point** consiste, à faire le point sur un sujet dans un but de synthèse pédagogique. C'est un article d'enseignement. Certains sujets, d'actualité par exemple, ne nécessitent pas un exposé trop long. Il s'agit d'une forme plus concise de revue de la littérature, avec moins de 4 000 mots et des références sélectionnées (en nombre limité, inférieur à vingt). Le plan de l'exposé est libre. L'auteur focalise souvent son propos sur un point particulier ou nouveau qui mérite d'être porté à la connaissance des lecteurs. Les mises au point émanent d'auteurs qui ont une bonne connaissance pratique du sujet. Leur expérience personnelle enrichit la discussion.

Mettre des encadrés avec les points essentiels ou messages clé

### Images en médecine ou techniques de laboratoire

Il s'agit de présenter pour les images en médecine ou techniques de laboratoire deux à trois images avec une description clinique et examens complémentaires. Il peut s'agir également d'une technique d'imagerie ou de laboratoire innovante ou nouvelle en Algérie. Le texte contient moins de 1000 mots, avec des références.

### Tribune

Cet espace est dédié à exprimer un avis, une opinion relative à une question d'ordre sanitaire ou pédagogique, avec une valeur ajoutée. Elle n'engage que son ou ses auteur (s).

### Correspondance

Ces avis doivent être envoyés dans les 6 semaines après la publication de l'article commenté. Ils sont en général transmis à l'auteur de l'article qui peut exercer un droit de réponse publié avec la correspondance initiale. Les correspondances peuvent porter sur des sujets d'actualité. Il peut s'agir aussi d'un résultat préliminaire, d'une information scientifique ou professionnelle.

## II Présentation des manuscrits format

La page de titre contient le titre de l'article, avec éventuellement un sous-titre, les noms et initiales des prénoms des auteurs dans l'ordre dans lequel ils apparaîtront lors de la publication, les affiliations de chacun des auteurs, un compte des mots du corps du texte (excluant le résumé et les illustrations), le nom et l'adresse de l'auteur en charge de la correspondance avec une adresse email, les sources de financements, conflits d'intérêts et remerciements.

### Engagement auteur et co auteurs

SIGNATURE DES ENGAGEMENTS PAR LES AUTEURS ET CO AUTEURS

Les textes doivent être justifiés, rédigés dans la police de caractères « Arial », en corps 12, avec un interlignage de 1,5.

### Illustrations /tableaux /graphes

Les images doivent être de bonne qualité.

Chaque image doit être issue d'une collection personnelle, les images prises d'internet doivent être référencées. Elles doivent porter un numéro, une légende et le nom de l'auteur

### Références

Les références sont numérotées par ordre d'apparition dans le texte, et les numéros sont entre crochets, de préférence en fin de phrase. Les références sont dactylographiées selon les normes internationales. Pour référencer un article original, les noms et initiales des prénoms des 6 premiers auteurs sont dactylographiés. À partir du 7<sup>e</sup> auteur, la mention « et al. » est ajoutée.

# DOSSIER SPÉCIAL COVID-19

## Editorial

F. Kacha

**SARS-CoV-2 : que nous apprend la pandémie de Covid-19 ?**

D. HAMMOUDA

**Les épidémies survenues en Algérie à travers les siècles.**

L. ABID

**SARS-CoV-2 : Distance horizontale et probabilité de transmission par aérosols.**

MA. HIMEUR, M. NEBCHI

**Aspects Anatomo-pathologiques des lésions liées au SARS-CoV-2 .**

Z.C.Amir, F. TERKMANI

**COVID-19 : de l'infection à la vascularite.**

M. BROURI, R. GUERMAZ

**Diagnostic microbiologique de la COVID-19 .**

D. YALA , H. AMMARI ,Y. SOUAMI

**Organisation des laboratoires de Microbiologie ou de Biologie Médicale dans la lutte contre la COVID-19 .**

W. AMHIS, S. GOURARI, M. TAZIR

**COVID-19 Adulte : Approche diagnostique.**

S. TARIGHT-MAHI, A. BENKACIMI, B. LARBANI

**COVID-19 Adulte :Approche Therapeutique .**

B. LARBANI, A. BENKACIMI, S. TARIGHT-MAHI

**COVID-19 chez l'enfant.**

MS. LADJ, S. TOURI, L. SMATI, R. BOUKARI

**COVID-19 et Grossesse .**

N. CHERFI

**COVID-19 et diabète.**

S. AZZOUG

**COVID-19 et maladies cardiovasculaires.**

M. CHETTIBI

**COVID-19 et cancer .**

M. GAMAZ-BENSAOU, R. CHORFI, K. BOUZID

**COVID-19 et psychiatrie.**

D. BENMESSAOUD

**Covid-19 : Etat des lieux pendant la période pandémique au Service de Pathologie et de Chirurgie Buccales du C.H.U Issad Hassani – Béni Messous.**

S. TARIGHT, N. AIT MOUFFOUK, R. LATAFI