

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHESCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 08 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCE DE
TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT : ECOLOGIE ET GENIE D'ENVIRONNEMENT



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Microbiologie Appliquée

**Thème : Complications tardives d'une infection COVID-19,
études épidémiologique dans la wilaya de GUELMA**

Présenté par :

- SOUALMIA Bouchra.
- SOUALMIA Djezira.
- ZERGUINE Marwa.

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. TORCHE Asma	M.C.B	Université de Guelma
Examineur : Dr. Hami Manel	M.A.A	Université de Guelma
Encadreur : Dr. MESBAH Amel	M.C.B	Université de Guelma

Année Universitaire 2020/2021

Remerciements

D'abord nous remercions Dieu le tout puissant de
Nous avoir donné courage, santé, souffle et patience pour accomplir ce travail.

Un merci très spécial à nos chers parent pour leur
Aide, soutient et encouragement que Dieu les garde en bonne santé.

Nous remercions vivement Mme **MESBAH AMEL**
Pour sa disponibilité et toutes les connaissances
Qu'il nous a transmises, pour la qualité de son encadrement exceptionnel et les
Interventions enrichissantes et encourageantes qu'il
Nous avons accordé au cours de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :
TORCHE pour l'intérêt qu'il a porté à notre recherche en acceptant
D'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions.

HAMI de nous avoir fait le plaisir de présider ce jury.

Nous sommes très honorés de leur présence dans ce jury.

Nos profonds remerciements vont également la directrice de l'hôpital
Mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma qui nous a permis de réaliser

Ce travail et de nous avoir porté aide.

Enfin, nous remercions nos amies et toutes les personnes qui ont

Participé à l'élaboration de ce travail.

Résumé

Cette étude vise à identifier et évaluer les complications de l'épidémie de Covid-19 sur diverses catégories de la société et les personnes les plus touchées par l'épidémie et ses effets sur la santé du soi.

Les résultats statistiques de l'hôpital mère-enfant de Guelma a montré que les personnes les plus exposées aux complications du Corona virus sont les personnes âgées, les personnes atteintes par les maladies chroniques (comme le diabète, l'hypertension artérielle...) et les femmes enceintes, et cela est dû à la faible immunité et aux maladies dont souffrent les patients. Parmi les complications sur la santé, on a l'Insuffisance cardiaque humaine, l'accident vasculaire cérébral, la fibrose pulmonaire et l'hépatique, et aussi le défaut de l'odorat... on a aussi des effets sur la santé mentale, des sentiments de dépression, la peur et d'anxiété...etc.

Les mots clés : Épidémie, Covid-19, Patients, Facteurs de risque, Symptômes, Hôpital.

ملخص

تهدف هذه الدراسة الى تحديد وتقييم مضاعفات وباء كوفيد 19 على مختلف فئات المجتمع والأشخاص أكثر تضررا من الوباء وتأثيراته على الصحة الذاتية. أظهرت النتائج الإحصائية في المؤسسة الاستشفائية المتخصصة للأم والطفل بقالمة ان الأشخاص أكثر تعرض لمضاعفات فيروس كورونا هم كبار السن ولأشخاص المصابون بأمراض مزمنة (مثل السكر وارتفاع ضغط دم وغيرها) والنساء الحوامل وهذا بسبب ضعف المناعة والامراض التي يعاني منها المرضى ومن بين المضاعفات الصحية قصور القلب وسكتة الدماغية وتليف رئوي والكبد وخلل في حاسة الشم، كما لديه تأثيرات على الصحة النفسية الشعور بالإكتئاب والخوف والقلق ...

الكلمات المفتاحية: الوباء، كوفيد -19، المرضى، عوامل الخطر، الأعراض، مستشفى.

Abstract

This study aims to identify and assess the complications of the Covid-19 epidemic on various categories of society and the people most affected by the epidemic and its effects on self-health.

The statistical results of the mother-child hospital of Guelma showed that the people most exposed to complications from the Corona virus are the elderly, people affected by chronic diseases (such as diabetes, high blood pressure, etc.) and pregnant women, and this is due to the low immunity and illnesses suffered by the patients. Among the health complications, we have human heart failure, stroke, pulmonary and hepatic fibrosis, and also the lack of smell ... we also have effects on mental health, feelings of depression, fear and anxiety ... etc.

Keywords : Epidemic, Covid-19, Patients, Risk factors, Symptoms. Hospital

Liste des abréviations

Liste des abrégés

ACD : Acidocétose diabétique

ACE : Angiotensin-Converting Enzyme

ACE 2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine II

ADCC : Antibody- dependent cellular cytotoxicity

ADE : antibody dependent enhancement

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

ALAT : Alanine aminotransférases

AND: Acide désoxyribonucléique

APR : Analyse préliminaire des risques

ARA: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

ARN: Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférases

ATP: Adenosine Triphosphate

AVC: Accident vasculaire cerebral

BSRA: Bloqueurs du système rénine angiotensine

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CoV : Coronavirus

COVID-19 : Corona Virus Disease (maladie de coronavirus), en 2019

CRP : La protéine C réactive

DAMPS : Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

DPP-4 : Diabète implique la dipeptidyl peptidase

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ELISA : ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY

FABP4+ : Fatty acid binding protein 4

FCN1+ : Ficolin 1/ FCN1

FFP2 : Masques de protection respiratoire distriamed

GD : Guangdong

GLP-1 : Glucagon Like Peptide 1

GX : Guangxi

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HCoV : Coronavirus humains

HCoV-OC43 : Membre de l'espèce Betacoronavirus 1, dans le genre Betacoronavirus

HKU : Hong Kong university

HTA: Hypertension artérielle

IBV : Infections bronchites virus

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses

IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFN : Interféron

IFNR : Indian Federation of Neurorehabilitation

IgA : Immunoglobuline A (également appelée IgAs dans leur forme sécrétoire)

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL-10 : Interleukine-10

IMC: Index de masse corporelle

IRF : International Road Federation

LDH : La déshydrogénase lactique

MCP1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MIP1 α : Mactophage inflammatory protien-1 alpha

MDA5 : Melanoma differentiation-associated protein 5

MERS-CoV: Middle-east respiratory syndrome coronavirus

MARS-CoV-2 : Middle East respiratory syndrome coronavirus 2

MHV : Murine hépatites virus

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

NF- κ B : nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NL : Netherlands

NSP : Nonstructural Protein

OC43 : Un membre de l'espèce Betacoronavirus

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PAMPS : Pathogen Associated Molecular Patterns molecules

PCR : Polymérase Chain Reaction

PRR : Pattern recognition receptor

RBD : Receptor Binding Domain

RBM: Receptor binding motif

RIG1 : Retinoic acid-inducible gene 1

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SAHOS : Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrome coronavirus

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

TBK1 : threonine-protein kinase

TCD4 : Cluster de différenciation 4

TDM : Tomodensitométrie (examen scanner)

TGEV : Transmissible gastroenteritis virus

TIM3 : T-cell immunoglobulin and nucin containing protein-3

TLR : Toll-like receptors

TMPRSS 2 : transmembrane protease serine 2

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha

TRAF3 : TNF Receptor Associated Factor 3

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figures	Titre	Page
Figure 01	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 ; SARS-Cov, coronaCovid-19 Et Diabètespiratoire aigu sévère ; SRASCoV-2, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2	08
Figure 02	Structure schématisée du SARS-CoV-2	10
Figure 03	Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides)	10
Figure 04	Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2	14
Figure 05	Cinétique d'apparition d'anticorps IgM /IgG au cours de l'infection à SARS-CoV-2	22
Figure 06	Transmission et cycle de vie du SRAS-CoV-2 causant COVID-19	23
Figure 07	Technique de prélèvement nasopharyngé	27
Figure 08	RT-PCR : après isolation de l'ARN viral celui-ci est copié en ADN dit complémentaire (ADNc) grâce à une amorce spécifique (en jaune) qui s'hybride à l'ARN viral et une enzyme la transcriptase inverse. Puis ce premier brin d'ADNc est copié de nombreuses fois grâce à une autre enzyme, l'ADN polymérase, pour former des ADNc double brin. Source Thermofisher Scientific	29
Figure 09	Résumé des différentes étapes du test PCR (mesure de la charge virale dans un prélèvement nasal)	30
Figure 10	Principe de la technique AuNP-LF	32
Figure 11	Dosages ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B)	33
Figure 12	Carte colorée de l' Algérie illustrant la répartition des participants dans le pays avec	39
Figure 13	Evolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès et nombre quotidien du cas confirmés et décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 30 Juilly 2021 en Algérie	40

Figure 14	Nombre de cas confirmés de COVID-19 par wilaya du 25 février 2020 au 14 juin 2021	40
Figure 15	Nombre de cas confirmés et décès de COVID-19 par commune de la Wilaya de Guelma. (https://covid19-wilaya-de-guelma-achaouki-bedoud.hub.arcgis.com/pages/suivi-du-coronavirus)	41
Figure 16	Préparation des cas COVID-19 selon le sexe hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma au 11/05/2021	51
Figure 17	Répartition des Cas confirmés Covid-19 par tranche d'âge sexe en hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma au 11/05/2021	52
Figure 18	Répartition des Cas de décès Covid-19 par tranche d'âge en hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma au 11/05/2021	52
Figure 19	Réparation des Comorbidités des cas COVID 19 chez les personnes âgées	53
Figure 20	Répartition des cas Covid-19 selon les signes cliniques	55
Figure 21	Répartition du bilan biologique	56
Figure 22	Images TDM thoracique low-dose	56
Figure 23	Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre le diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19 (lignes en pointillées : effets indirects liés au diabète et au mauvais contrôle glycémique)	60
Figure 24	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	62
Figure 25	Fixation du SARS-CoV-2 sur ACE2 permettant l'entrée et la multiplication de SARSCoV-2 et down régulation de l'expression de l'ACE2	63
Figure 26	Préparation des cas COVID-19 selon le sexe hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen au 31 octobre 2020	69
Figure 27	Caractéristiques cliniques liées à la Covid-19 à l'admission	73
Figure 28	Caractéristiques biologiques liées à la Covid-19 à l'admission	74

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 01	Répartition des Comorbidités des cas COVID 19	53
Tableau 02	Signes cliniques	54
Tableau 03	Répartition du bilan biologique	55
Tableau 04	Caractéristiques cliniques des patients diabétiques	71
Tableau 05	Caractéristiques cliniques liées à la Covid-19 à admission	72
Tableau 06	Caractéristiques biologiques liées à la Covid-19 à l'admission	73
Tableau 07	Traitements des patients diabétiques	75

SOMMAIRE

Résumé

Liste des abréviations

Liste des Figure

Liste des tableaux

Introduction	01
CHAPITRE 1 : Généralités sur le COVID-19	
1.virus	03
2.Coronavirus	04
3.COVID-19	04
4.Historique du COVID-19	04
5.Origine du COVID-19	06
6.Classification et taxonomies du COVID-19	07
7.Structure et génome du COVID-19	09
8.Modes de transmission du COVID-19	11
8.1. La transmission directe	11
8.1.1.La transmission par aerosols.....	11
8.2. La transmission indirecte	11
8.2. 1.La transmission par les selles et autres liquides biologiques	12
8.2.2.La transmission de la mère à l'enfant.....	12
8.2.3.La transmission zoonotique	12
9.Le cycle viral du COVID-19	12
10.Une réponse immunitaire COVID-19	14
10.1 Réponse immunitaire innée	15
10.1.1 Altération de la réponse aux IFN de type I	15
10.1.2 Dysrégulation des cellules de l'immunité innée	16
10.1.3 Tempête cytokinique et inflammation	16
10.1.4 Complément	17
10.2 Réponse immunitaire adaptative	18
10. 2 .1 Réponse immunitaire cellulaire	18
10. 2. 2 Réponse immunitaire humorale	19
11. Paramètres de la maladie : R0, contagiosité	23

11.1 Le R0 est le taux de reproduction de base	24
11.2 Contagiosité	24
12. Les symptômes du COVID-19	24
12.1 Signes cliniques	24
12.2 Signes biologiques	25
13. Diagnostic du COVID-19	25
13. 1. Diagnostic radiologiques	25
13.2. Diagnostic microbiologique du COVID-19	26
13. 2.1 Diagnostic directe	26
13. 2. 1.1 Test moléculaire RT-PCR	31
13. 2.2 Diagnostic indirecte	31
13.2.2.1 Tests sérologiques et immunologiques	32
13.2.2.1.1 Test immunochromatographique en flux latéral (test rapide)	33
13.2.2.1.2 Test Immuno-enzymatique (ELISA)	33
14. Facteurs de risque pour le développement d'une forme sévère	34
15. Complications associées à la COVID-19	35
15.1 Complications cardiovasculaires	35
15.2. Complications pulmonaires	35
15.3. Complications neurologiques	35
15.4. Autres complications possibles	35
16. Variant du COVID-19	36
16.1 Types de variant	36
16.1. 1 Variant anglais(Alpha)	36
16.1.2 Variant sud-africain (Beta)	37
16.1.3 Variant brésilien (Gamma)	37
16.1.4 Variant indien (Delta et Kappa)	37
16.1.5 Autres variants en attente	38
17. Situation épidémiologique et évolution du COVID-19	39
17.1 Dans l'Algerie	40
17.2 Dans la W. Guelma	41

CHAPITRE 2 : COVID-19 et les personnes âgées, étude épidémiologiques dans la W. GUELMA

1. Pourquoi le risque de décès est-il plus élevé pour les personnes âgées ?	42
1.1 Un système immunitaire affaibli	42
1.2 Changement dans les niveaux d'ACE2	42
1.3 Exposition à d'autres coronavirus	43
1.4 les maladies chroniques	43
2. Les symptômes de la covid-19 chez les personnes âgées	44
2.1 Signes cliniques	44
2.2 Signes biologiques.....	44
3. Complication du COVID-19 chez les personnes âgées	45
3.1 Atteinte de plusieurs organes	45
3.2 Problèmes d'humeur et de fatigue	46
3.3 Des inconnues	47
4. L'impact de la COVID-19 sur les personnes âgées	47
5. Traitements médicamenteux spécifiques contre le COVID-19 chez les personnes âgées.....	49
6. Solutions et Recommandations	50
7. Statistique du COVID-19 chez les personnes âgées	51
7.1. Sexe	51
7.2. Âge	52
7.3 Décès	52
7.5 Caractéristiques cliniques et biologiques chez les personnes âgées	53
7.6 Traitement médicamenteux	57
7.7 Les complications	57

CHAPITRE 3: COVID-19 et diabète, études épidémiologique dans la W.de Guelma.

1. Mécanismes liant diabète et COVID-19	58
1.1. Mécanismes liés aux caractéristiques générales du diabète de type 2	58
1.2. Liés à des mécanismes spécifiques	59
2. Pourquoi les diabétique sont à risque	61
3. Les symptômes de l'infection Covid-19 chez les diabétiques	63
4. Diabète de type 1.....	64
5. Diabète de type 2	64

6. COVID-19 et diabète gestationnel	65
7. Effet de l'équilibre glycémique sur le pronostic de l'infection COVID-19	65
8. Complications propres à la physiologie du diabète lors d'épisodes infectieux	65
9. Prise en charge des patients diabétique atteints de COVID-19	66
9.1 Tacitement antidiabétique	66
9.2 Traitement spécifique de l'infection COVID-19	67
10. Prévention de l'infection COVID-19 chez le diabétique	68
11. Statistique du COVID-19 chez diabète	69

**CHAPITRE 4: COVID-19 et la grossesse, études épidémiologique dans la w. de
Guelma.**

1. Pourquoi les femmes enceintes présentent-elles plus de risques d'être touchées par la COVID-19?	76
2. Symptomatologie COVID-19 chez Les femmes enceintes	76
2.1 Clinique	76
2.3. Examens de laboratoire	77
2. 4. Tests diagnostiques	78
2. 5. Tests diagnostiques	78
3. Facteurs de risques de complications	79
4. Les complications COVID-19 chez les femmes enceintes	79
5. COVID-19 et transmission verticale pendant la grossesse – risque foetal / néonatal	80
6. Les traitements utilisés contre sars-cov-2 actuels sont-ils compatibles avec la grossesse?	81
7. Les recommandation pour les femmes enceintes.....	81
Discussion	82
Conclusion	84

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Le 31 décembre 2019, le bureau de l'OMS en Chine a été informé qu'un cas de pneumonie de cause inconnue avait été découvert à Wuhan, dans la province du Hubei. Un nouveau type de corona virus à l'origine de cette maladie respiratoire a été découvert le 7 janvier 2020 et s'appelle « SARS-CoV-2 ». L'épidémie a continué de se propager et le nombre de personnes infectées a augmenté régulièrement, d'abord en Chine, puis vers d'autres pays. La plupart des cas étaient liés à des voyages en provenance de Chine.

L'évolution de l'épidémiologie du coronavirus COVID-19 a incité le directeur général de l'OMS à rencontrer le Comité mondial d'urgence les 22 et 23 janvier 2020. Le degré de menace associé au COVID-19 au niveau mondial est considéré comme modéré à l'heure actuelle. Le 30 janvier 2020, suite à la recommandation du même comité, l'OMS, par l'intermédiaire de son directeur général, a déclaré l'épidémie de coronavirus COVID-19 comme « urgence de santé publique de portée internationale ». (1)

Le virus s'est propagé dans le monde entier, et est maintenant devenu une pandémie mondiale. Cette épidémie déclenche une crise sanitaire, et elle se propage rapidement à travers le monde, ayant un impact sur la société et l'économie, et provoquant des turbulences considérables dans les modes de vie.

Le virus COVID 19 à l'origine de cette infection est un nouveau virus à ARN appartenant à la famille des Coronaviridae, totalement inconnu par la mémoire immunitaire de l'Homme. De plus, il est caractérisé par son importante contagiosité, estimée à 1.4 à 3.8, contre 1 à 3 pour le virus influenzae de la grippe saisonnière, ce qui explique l'importante vitesse de propagation de l'infection dans le monde et le nombre élevé des personnes infectées. (2)

L'expérience de cette épidémie montre que nous sommes tous exposés à la contamination par le COVID-19, mais pas avec le même risque de complications. En l'état actuel des connaissances, les enfants paraissent moins sujets aux complications pulmonaires alors que les patients atteints de pathologies chroniques et notamment de diabète sont plus exposés surtout après 60 ans. L'ensemble de la population est exposé au risque de contamination par le coronavirus. Toutefois, comme pour beaucoup de maladies infectieuses certaines personnes sont plus exposées au risque de développer des complications sévères en cas d'infection, en raison de leur âge et de leur état de santé, notamment les personnes

atteintes de maladies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires, et femme enceinte...).

En Algérie l'apparition de ce virus a été constaté le 27 février 2020 à partir d'un foyer initial à Blida, le cas R0 était un sujet provenant d'Europe. La diffusion du virus est ensuite étendue à travers le pays. (2)

L'objectif principal de ce travail est -de prouver les personnes plus vulnérable de coronavirus, et les complications tardives d'un infection COVID-19 dans la wilaya du Guelma.

-L'objectif qui nous guide derrière cette recherche est de découvrir la catégorie des personnes les plus exposées aux à cette épidémie et quelles sont ses complications à travers les statistiques que nous allons obtenir tout au long de notre étude.

Notre manuscrit est structuré en 04 chapitres interdépendants :

- Le premier portera des généralités sur le COVID-19 ; définitions et cycle infectieux et les facteurs du risque complications associées au covid-19 et les mutations et les variants du COVID-19, situation épidémiologique et évolution.
- Le deuxième chapitre présentera les résultats de l'étude épidémiologique de COVID-19 chez les personnes âgées dans la W. Guelma.
- Le troisième chapitre présentera les resultats de l'études épidémiologique de COVID-19 chez le diabète .
- Quant au quatrième, il présentera l'infection de COVID-19 pendant la grossesse.

Une conclusion qui clôtüre ce mémoire.

CHAPITRE 1

Généralités sur le COVID-19.

1. virus

Le mot virus est issu du latin virus, qui signifie « poison ».

Le virus (microorganisme acaryote) est une entité biologique incapable de se reproduire de façon autonome, réclamant une cellule hôte, dont il utilise les constituants pour se multiplier, d'où l'appellation de parasite cellulaire obligatoire (3).

Les virus sont un agent infectieux et ne peuvent pas se développer et se diviser par eux-mêmes. Pour leur reproduction/propagation, le virus est dépendant des cellules de son hôte. En fait, les virus doivent pénétrer dans les cellules et transférer ces machines cellulaires hôtes à leur profit pour synthétiser leurs protéines et se répliquer (reproduire). Le virus ou ce qu'on appelle les particules virales nouvellement formées dans la cellule hôte quittent la cellule hôte et infectent d'autres cellules, et ainsi de suite. Tous les êtres vivants sont infectés par le virus. 1035 types de virus existent sur terre avec de nombreuses familles qui diffèrent selon la nature de leur génome ou leur patrimoine génétique. Certains génomes existent sous forme d'ADN (acide désoxyribonucléique), tandis que d'autres existent sous forme d'ARN (acide ribonucléique). Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN. Ce matériel génétique est protégé par une enveloppe externe appelée capsid. Certains virus comme le SARS-CoV-2 ont en plus une enveloppe lipidique autour de la capsid.

En résumé, la vie d'un virus consiste à entrer dans les cellules d'un animal ou d'un végétal, s'y multiplier en très grand nombre, épuiser les ressources de la cellule, et en sortir pour se propager en infectant d'autres cellules. Certains virus provoquent la destruction des cellules infectées, des tissus infectés, engendrant des maladies pouvant aller jusqu'à la mort. Un virus qui détruit tous ses hôtes (100% de mortalité) finit par ne plus exister, faute de support pour se multiplier. Un virus bien adapté à son hôte se multiplie efficacement sans causer trop de tort. C'est le cas des coronavirus qui cohabitent avec les chauves-souris depuis des milliers d'années. Il y a aussi des coronavirus qui existent dans les populations humaines depuis très longtemps (nommés OC43, HKU1) et qui donnent seulement des rhumes. Dans le cas des dernières infections mortelles par des coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV, ou SARS-CoV-2), l'homme est un hôte accidentel et les pourcentages de mortalité chez cet hôte varient suivant les coronavirus. (4).

2. Coronavirus

Les coronavirus (CoV) sont des virus qui constituent la sous-famille Orthocoronavirinae de la famille Coronaviridae. Le nom « coronavirus », du latin signifiant « virus à couronne », est dû à l'aspect des virions sous un microscope électronique, avec une frange de grandes projections bulbeuses qui évoquent une couronne solaire (5).

Une vaste famille de virus qui savent être pathogènes chez l'animal ou l'homme. Chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires allant du simple rhume à des maladies plus tragiques comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) causé par le SARS-COV1 et le syndrome respiratoire du moyen orient (MERS). Le dernier coronavirus SARS-COV2 qui a été découvert, est responsable de la maladie à coronavirus 19 (6).

3. COVID-19

Maladie infectieuse causée par le dernier coronavirus découvert (SARS-COV 2). Ce nouveau virus et cette maladie étaient inconnus avant l'approche de la flambée de WUHAN (Chine) en décembre 2019 (6).

Le Covid-19 n'est pas un coronavirus, c'est une maladie virale, contagieuse, et émergente. Virale, parce que l'agent infectieux est un virus, le SARS-CoV-2, contagieuse, car le virus se transmet d'humains à humains, et émergente, puisqu'on ne le connaissait pas jusque-là. La forme sévère de cette maladie est une pneumonie, car les organes infectés par le virus sont les alvéoles pulmonaires, là où les échanges ont lieu entre l'air inhalé et le sang (7).

4. Historique du COVID-19

Les coronavirus (CoV) infectent l'humain et de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux). Les 1ers CoV ont été décrits chez les animaux et n'ont d'abord pas reçu l'appellation «coronavirus», apparue plus tardivement dans le 1er rapport de l'ICTV en 1971 : description de CoV chez le poulet en 1937 (anciennement IBV, infections bronchites virus, maintenant appelé avina coronavirus), le porc en 1946 (anciennement TGEV, transmissible gastro-entérites virus, maintenant appelé alpha-coronavirus 1), et la souris en 1949 (anciennement MHV, murine hépatites virus, maintenant appelé murine coronavirus). Chez l'humain, les 1ers CoV ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960, à partir

de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë. Parmi les 1ers isolats de coronavirus humains (HCoV), les souches 229E, B814, OC43, OC48, 692, seuls 2 d'entre eux (appartenant aux espèces humain coronavirus 229E et humain coronavirus OC43), isolés en 1965, ont été adaptés à des cultures cellulaires adhérentes et ont constitué, pendant plus de 40 ans, les 2 seules souches prototypes des HCoV. De 1967 à 2004, les HCoV ont été négligés en médecine humaine et n'étaient pas recherchés dans les laboratoires de diagnostic virologique. Les 1res connaissances sur la biologie de ces virus ont été acquises à partir de l'étude des CoV animaux IBV, TGEV et MHV. L'identification en mars 2003 du coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-Cov) comme agent responsable chez l'humain de la 1re pandémie infectieuse du XXIe siècle a suscité d'abord une grande surprise, puis un important regain d'intérêt pour ces virus. L'identification des HCoV-NL63 et HCoV-HKU1, respectivement aux Pays-Bas en 2004 (NL pour Netherlands) et à Hong Kong en 2005 (HKU pour Hong Kong university), a montré qu'ils étaient ubiquitaires et Cocirculaient avec les HCoV-229E et HCoV-OC43. Finalement, l'émergence du coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) en Arabie Saoudite en 2012, responsable d'un syndrome respiratoire sévère, confirme encore le haut potentiel d'émergence de ces virus. Ce dernier, après avoir reçu plusieurs dénominations, a été désigné MERS-CoV car il ne circule quasi exclusivement que dans la péninsule arabique **(8)**.

Le premier cas rapporté est un patient de 55 ans tombé malade le 17 novembre 2019 en Chine. Un mois plus tard, quelques dizaines de cas sont recensés, incluant plusieurs personnes qui, travaillant au marché de gros de fruits de mer de Huanan, sont hospitalisées à l'hôpital de Wuhan dans la région du Hubei, En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus **(9)**.

5. Origine du COVID-19

Les premiers cas d'infection au SARS-CoV-2 étaient liés au marché de gros des fruits de mer de Huanan, dans la ville de Wuhan, province de Hubei, où le virus serait originaire. L'analyse génétique a révélé qu'il partage la plus grande similarité génétique (96,3 %) avec le CoV RaTG13. L'OMS considère que les chauves-souris sont le réservoir naturel le plus probable de SARSCoV-2, cependant les différences entre le coronavirus des chauves-souris et le SRAS-CoV-2 suggèrent que les humains étaient infectés par un hôte intermédiaire. Les chauves-souris ont servi de réservoir naturel pour le SRAS-CoV et le MERS-CoV ; La civette de palmier pour le SRAS-CoV ainsi que le dromadaire pour le MERS-CoV ont servi d'hôte intermédiaire, l'homme étant l'hôte terminal. Par conséquent, sur la base de ces éléments, il semble probable que le CoV 2019 à l'origine de l'épidémie de Wuhan pourrait également être initialement hébergé par des chauves-souris, et pourrait avoir été transmise à l'homme par l'intermédiaire d'un ou plusieurs animaux sauvages actuellement inconnus vendus sur le marché des fruits de mer de Huanan. Dernièrement, des séquences de CoV étroitement liées à SARSCoV-2 ont été obtenues à partir de pangolins de Malaisie conKsqués dans le cadre de deux études distinctes. Les SARS-CoV des pangolins (Pan SL-CoV) forment deux clades distinctes correspondant à leur lieu de collecte ; Pan SLCoV GD de la province de Guangdong (GD) en Chine et sont génétiquement plus similaires au SARS-CoV-2 (91,2%) que Pan SL-CoV GX du Guangxi (GX) province (85,4%). Le domaine de liaison au récepteur de la protéine S du Pangolin-CoV récemment découvert est pratiquement identique à celui du 2019-nCoV, avec une différence d'un acide aminé. Jusqu'à présent, aucun autre mammifère, à l'exception des chauves-souris, n'a été infecté par un coronavirus apparenté au 2019-nCoV, à l'exception du Pangolin. Il est remarquable que deux clades distincts de CoV soient présents dans les pangolins et que toutes deux soient également apparentées au 2019-nCoV. Cela suggère que ces animaux pourraient être des hôtes réservoirs à long terme pour ces virus, ce qui est surprenant car les pangolins sont des animaux solitaires dont la population est relativement petite. Une recombinaison étendue parmi les coronavirus de chauves-souris et une forte pression de sélection parmi les virus provenant de l'homme, des chauves-souris et des pangolins pourraient permettre un saut entre les nouveaux hôtes (2).

6. Classification et taxonomie du COVID-19

Le virus de SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae, sous-famille des Orthocoronavirinae, genre Betacoronavirus, sous-genre Sarbecovirus, espèce Sevré Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus. Il existe sept coronavirus susceptibles d'infecter l'Homme, SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HKU1, et OC43 sont des Betacoronavirus, Betacoronavirus, OC4363, 229E sont des Alphacoronavirus **(10)**.

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 Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 semble être la chauve-souris avec comme hôte intermédiaire probable le pangolin malais **(11)**.

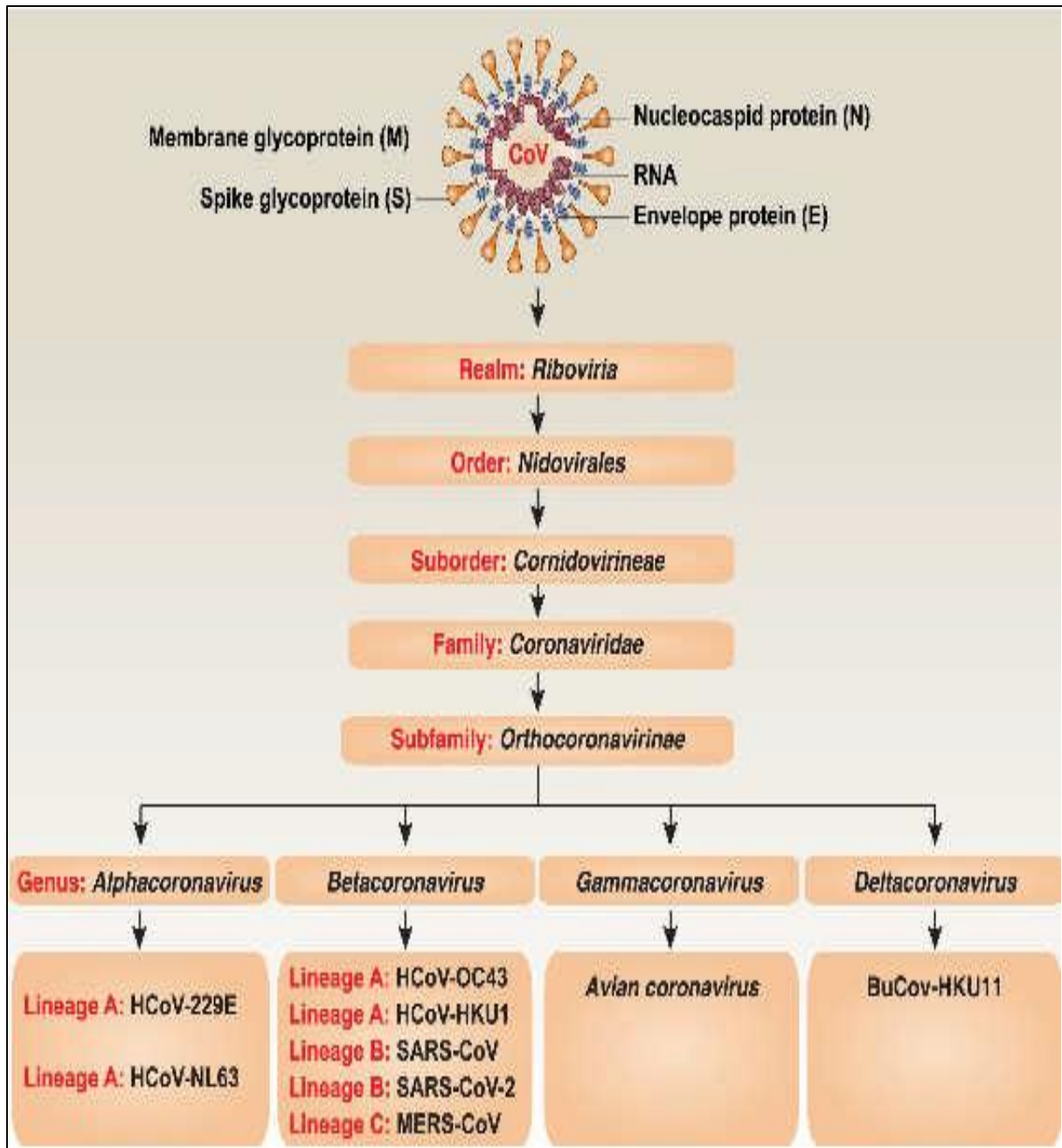


Figure 1. Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae BuCoV-HKU11, bulbul coronavirus HKU11 ; HCoV, coronavirus humain ; MERS-CoV, Middle Coronavirus du syndrome respiratoire de l'Est ; SARS-Cov, coronaCovid-19 Et Diabèteespiratoire aigu sévère ; SRASCoV-2, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2(Griene L et al,2020).

7. Structure et génome du COVID-19

Le virion de COVID-19 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsid de type hélicoïdale formée de protéine N, une matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (Spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE). La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor-binding motif). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté. Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2. Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50 % dans le RBM alors qu'il est d'environ 80 % dans le reste du RBD.

Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilobases) comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF) et code environ 30 protéines. Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2) (1273 aa), E, M puis N. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16. Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure. Pour des questions de facilité, le génome est en général représenté sous la forme de son équivalent ADN. **(10)**

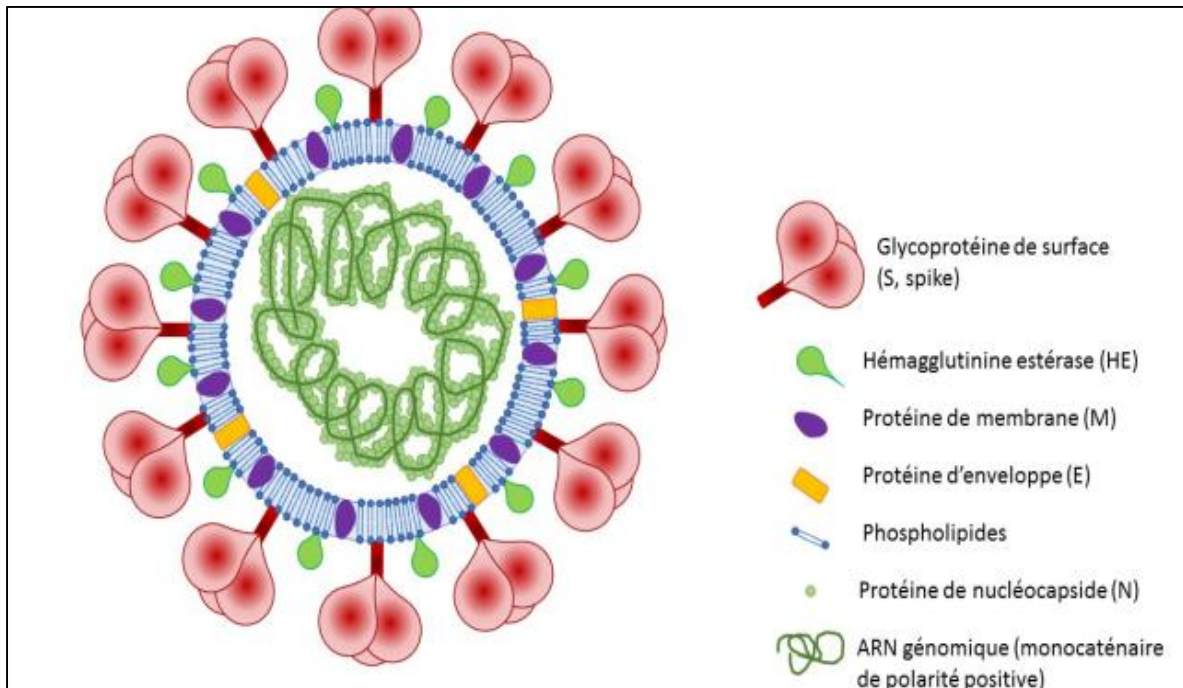


Figure 2. Structure schématisée du SARS-CoV-2. (Lelièvre. J et al,2020)

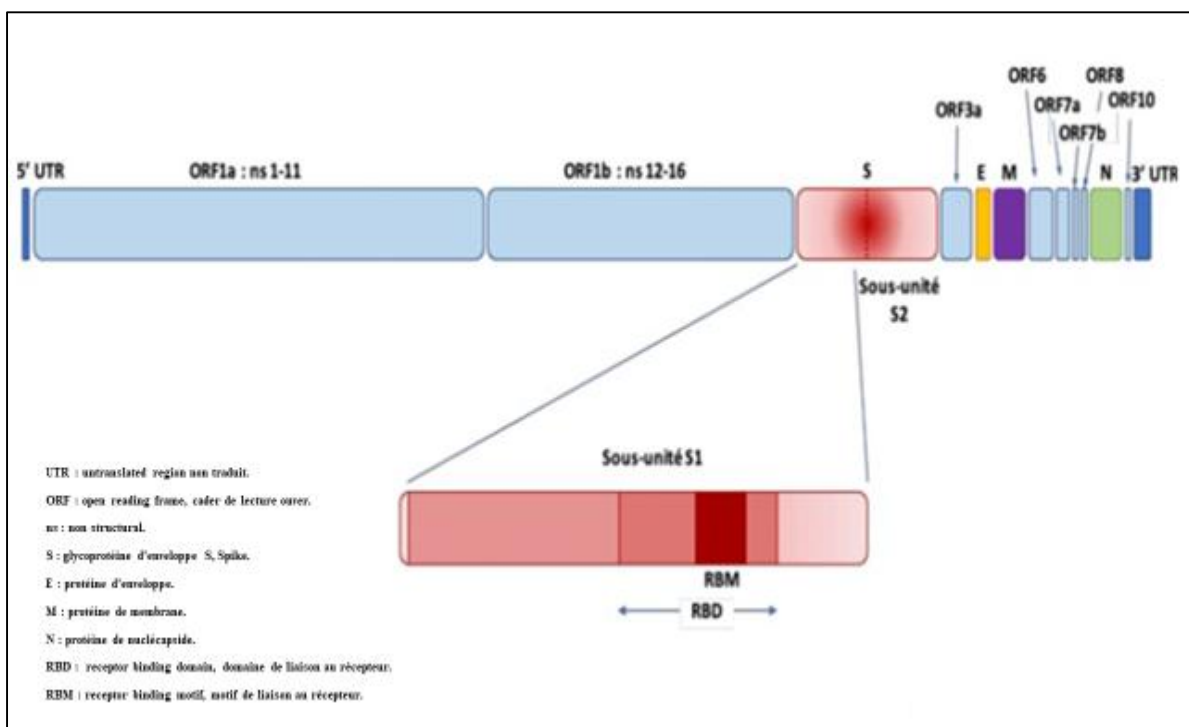


Figure 3. Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides). (Lelièvre. J et al,2020)

8. Modes de transmission du COVID-19

La durée de la maladie consiste en la période où l'altération de l'état de santé se manifeste par un ensemble de symptômes.

Les manifestations cliniques des formes légères et modérées de la COVID-19 durent généralement moins de deux semaines, tandis que les formes plus sévères peuvent durer plus longtemps.

8.1 La transmission directe

8.1.1 La transmission par aérosols

Contamination La transmission d'homme à homme se fait par contact direct ou par voie aérienne via des gouttelettes qui peuvent être des postillons ou des aérosols.

Le virus SARS-CoV-2 est excrété par les voies respiratoires et peut se retrouver dans des aérosols de proximité expulsés par la personne infectée. Selon leur taille, ces particules peuvent se déposer dans le nez, la gorge, les bronches ou se rendre jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Elles peuvent également se déposer sur les conjonctives. Ces aérosols de proximité sont émis en quantité variable lorsque la personne respire, parle, chante, tousse, éternue, etc. La distance sur laquelle peut se déplacer les aérosols de différentes tailles (moins de 100 μm) varie en fonction de leur diamètre aérodynamique. Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles une transmission par aérosols à proximité, c'est-à-dire à moins de deux mètres, mais il n'est pas exclu que, dans certains contextes, les aérosols se déplacent à distance. La distance maximale demeure imprécise, mais il est peu probable que ce soit au-delà de quelques mètres.

8. 2. La transmission indirecte

Les gouttes et aérosols de plus gros diamètre projetés par une personne infectée peuvent se déposer sur les surfaces environnantes. La viabilité du SARS-CoV-2 sur les différentes surfaces varie selon les facteurs environnementaux (température, humidité relative et rayonnement) et le type de surface Le virus peut survivre plusieurs heures sur de nombreuses surfaces (carton, monnaie), jusqu'à plusieurs jours sur du plastique ou de l'acier inoxydable. Bien que la preuve appuyant la transmission par les fomites ne soit pas très robuste, elle reste plausible à proximité des personnes qui sont contagieuses, le risque pouvant être influencé par

les pratiques de désinfection, l'hygiène, le respect des mesures sanitaires et la présentation clinique de la personne infectée

8.2.1 La transmission par les selles et autres liquides biologiques

La transmission par voie fécale-orale n'est pas établie, bien que de l'Acide ribonucléique (ARN) du COVID-19 ainsi que des virus vivants aient été isolés dans les selles. Également, la transmission par l'urine, le plasma ou le sérum n'a pas été documentée, même si l'ARN du virus a été identifié dans ces liquides biologiques.

8.2.2 La transmission de la mère à l'enfant

Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une transmission verticale du SARS-CoV-2. En effet, l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements nasopharyngés chez 7 % le bébé dont la mère était positive au SARS-CoV-2. Le virus a été détecté en de rares occasions dans le placenta de mères atteintes par la COVID-19. Toutefois, aucun cas n'a été confirmé par la détection du SARS-CoV-2 dans le tissu ou le sang du cordon ombilical.

À ce jour, aucune évidence scientifique n'indique une transmission du SARS-CoV-2 par l'allaitement. Toutefois, deux études de cas ont rapporté la détection par réaction de polymérisation en chaîne avec transcriptase inverse (RT-PCR) de fragments du virus non viables dans le lait maternel de deux femmes.

8.2.3 La transmission zoonotique

Le réservoir principal du SARS-CoV-2 simple être la chauve-souris fer à cheval, mais plusieurs questions se posent toujours sur la façon dont il a pu être transmis à l'humain.

La transmission du vison vers l'humain a été confirmée dans le contexte des fermes d'élevage de visons infectés par un variant spécifique. Les implications des changements identifiés dans ce variant ne sont pas encore bien comprises.

Des cas de transmission de l'humain à l'animal ont été rapportés pour différentes espèces incluant le chat, le chien, le furet, le vison, le chameau, le hamster et le singe. (12)

9. Le cycle viral du COVID-19

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se

trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones, le coeur, le foie, le rein.

Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 est analogue à celui décrit pour le SARS-CoV-1. Après activation de la protéine S par clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) cellulaire en sous-unités S1 et S2, S1 se fixe sur le récepteur ACE2 via le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif). S2 permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale. La particule virale entre dans la cellule par endocytose. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a: NSP1 à 11, ORF1b: NSP12 à 16). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales. Les nucléocapsides sont assemblées à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capsid. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique.

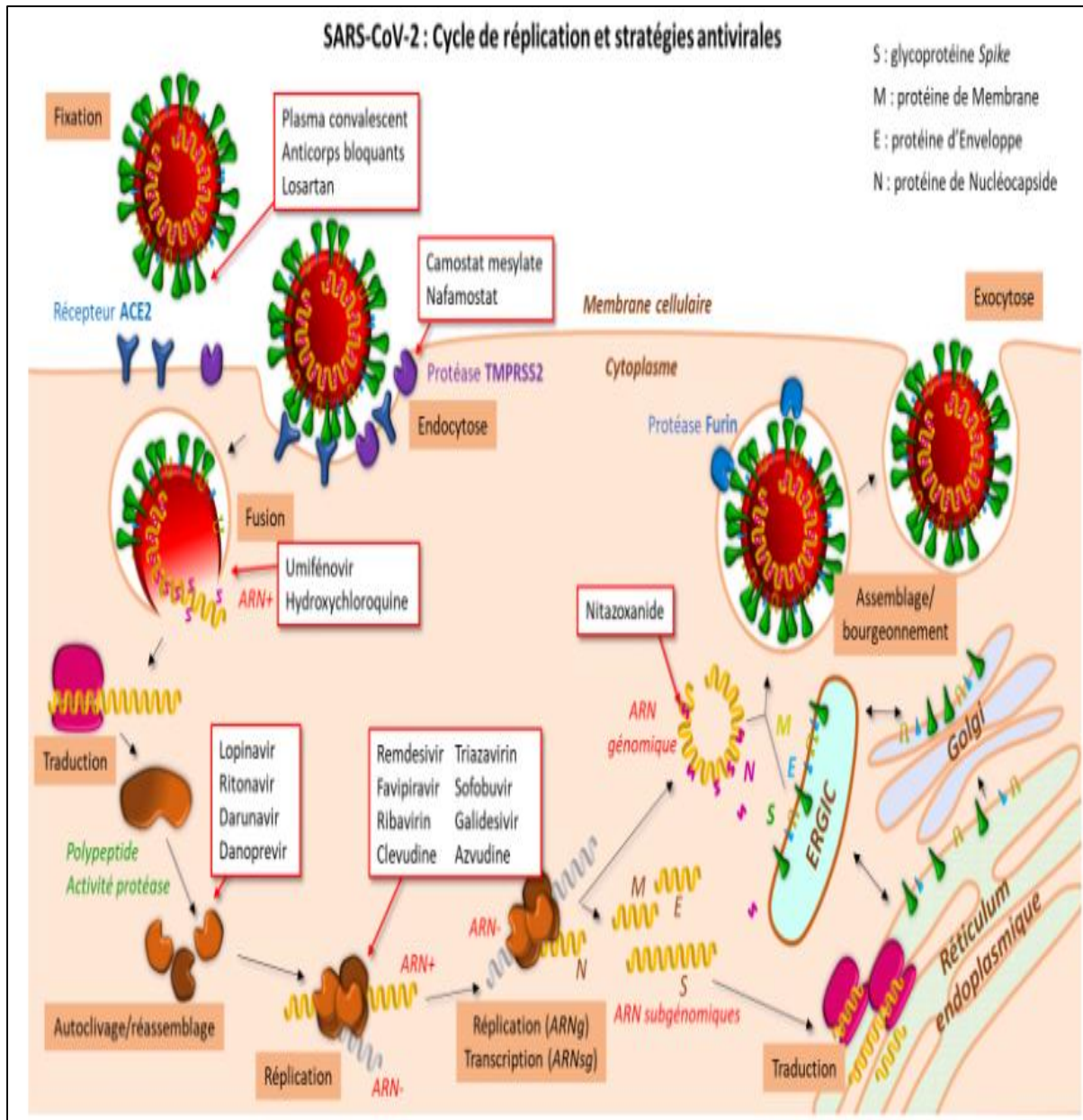


Figure 4.Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2. (Jérôme Bouchet ,2020)

10. Une réponse immunitaire du COVID-19

Le système immunitaire joue un rôle important dans la défense contre les coronavirus, dont le SARS-CoV2. Il met en jeu à la fois des mécanismes de l'immunité innée et adaptative. L'enjeu essentiel est de comprendre le rôle de ces mécanismes dans le développement d'une réponse protectrice vis-à-vis du pathogène ou au contraire une réponse incontrôlée à l'origine des dommages tissulaires. Les résultats issus des pandémies passées, SARS et MERS, et les données épidémiologiques et cliniques du SARS-CoV2 suggèrent que la maladie passe par

deux phases. Une 1^{ère} phase où la réponse immunitaire concerne principalement l'immunité innée avec notamment la production d'IFN I et de cytokines proinflammatoires, cette phase est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique et dans la majorité des cas régresse spontanément. La 2^{ème} phase de la maladie survient dans 15 à 20% des cas, potentiellement chez les patients se détériorant entre le 7^{ème} et 10^{ème} jour, elle est marquée par des lésions tissulaires engendrées par une inflammation exacerbée faisant appel à différents acteurs de l'immunité innée et adaptative (2).

10 .1. Réponse immunitaire innée

Les virus à effet cytopathique ou cytopathologique, tel que le COVID-19, induisent la lyse des cellules infectées lors du cycle de réplication virale aboutissant à la libération de divers PAMPS (essentiellement l'ARN virale) et DAMPS (ATP, ADN de la cellule hôte,). Ces molécules initient les différents mécanismes de l'immunité innée par le biais des TLR endosomiaux (TLR3, TLR7), des RLR (RIG1, MDA5) ou d'autres senseurs cytosoliques à ARN qui activent les inflammasome (NLRP3). La cascade de signalisation en aval, impliquant le NF- κ B et les IRF, aboutit à la production d'IFN I et de cytokines proinflammatoires. Ces cytokines constituent 1^{ère} ligne de défense contre l'infection virale (2).

De nombreuses études soulignent que la dysrégulation de la réponse immunitaire innée contribue activement à la physiopathologie de la maladie particulièrement dans les cas sévères. Cette dysrégulation survient à différents niveaux :

10.1.1 Altération de la réponse aux IFN de type I

Classiquement lors d'une infection virale les cellules infectées ainsi que d'autres types cellulaires, notamment les cellules dendritiques plasmocytaires, produisent rapidement de l'IFNI (IFN α /IFN β) qui joue un rôle clé dans la réponse antivirale en limitant la dissémination du virus et en favorisant l'activation des cellules cytotoxiques. Toutefois, le SARS-CoV2 semble détourner ce mécanisme de défense à son profit. En effet, C. Ziegler et al ont démontré que l'IFN α stimule l'expression des récepteurs ACE à la surface des cellules épithéliales pulmonaires, facilitant ainsi l'infection virale. En outre, il n'est pas exclu que le SARS-Cov2 ai développé des stratégies d'échappement à l'action des IFNI similaires à celle du SARS-CoV2, à savoir : inhibition de l'interaction PAMPS/PRR et des cascades de

signalisation en aval des PRR (en interagissant avec TBK1, IKK ϵ , TRAF3 et IRF3) ou des IFNR (STAT1).

Ceci expliquera pourquoi malgré l'intense réplication virale, la production d'IFN lors de l'infection au SARS-CoV2 reste insuffisante. Cette réponse aux l'IFN I est particulièrement altérée chez les patients sévères de COVID-19 comparé aux cas bénins et modérés(2).

10.1.2 Dysrégulation des cellules de l'immunité innée

Suite à la libération des cytokines proinflammatoires et chimiokines par les cellules infectées (cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages résidents), de nombreux leucocytes sont recrutés au niveau du site inflammatoire, notamment les monocytes. Des études ont rapportées la présence d'un taux significativement plus élevé de monocytes intermédiaires (CD14+CD16+), à phénotype inflammatoire (producteurs d'IL6 et de TNF α), chez les cas COVID-19 comparé à des témoins sains. Ils rapportent également que le pourcentage de ces monocytes est corrélé à la sévérité de la maladie. Ces données sont corroborées par l'étude de Lia et al, qui grâce à des analyses du transcriptome à l'échelle unicellulaire, ont pu caractériser les différentes cellules du LBA des cas COVID-19. Cette étude a révélé que les macrophages alvéolaires FABP4+ sont remplacés par des macrophages FCN1+ dérivant des monocytes, qui constituent la sous population macrophagique prédominante chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces macrophages sont hautement inflammatoires et secrètent des quantités importantes de chimiokines. La même étude retrouve une proportion importante de celles NK dans le LBA des sujets infectés. Au niveau périphérique une déplétion de ces cellules a été rapportée. Les NK CD56dim, qui sont hautement cytotoxiques, étaient diminuées dans les cas sévères tandis que les NK CD56bright, caractérisées par leur production cytokinique (IFN λ et TNF α), étaient diminuées chez tous les cas COVID-19. Par ailleurs, il a été noté une augmentation de l'expression du récepteur NKG2A (récepteur inhibiteur) et une diminution de l'expression des marqueurs cytotoxiques (CD107, IFN λ , TNF α , granzyme B) ce qui témoigne d'un état d'épuisement fonctionnel de ces NK (2).

10.1.3 Tempête cytokinique et inflammation

Une augmentation de nombreuses cytokines proinflammatoires (IL6, TNF α , IL1 β , ...) et chimiokines (MCP1, MIP1 α , IP10, IL8, ...) a été rapportée chez les patients COVID-19. Chez la majorité des patients ce microenvironnement inflammatoire, par le biais du

recrutement des différentes cellules immunitaires, contribue activement à la clairance du virus. Toutefois dans certains cas, un dysfonctionnement important du système immunitaire (l'altération de la réponse aux INFI, diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et la mobilisation des monocytes/macrophages à phénotype inflammatoire) est à l'origine d'une « tempête cytokinique » entraînant une exaspération de la réponse inflammatoire initiale au niveau pulmonaire, qui se traduit cliniquement par un SDRA. En effet, les patients présentant une forme sévère ont des taux significativement plus élevés de cytokines proinflammatoires particulièrement d'IL6 dont le taux est corrélé à un danger accru de mortalité.

Cette tempête cytokinique peut avoir des conséquences au niveau systémique, entraînant une défaillance de multiples organes : coeur, rein, foie,

D'autres mécanismes peuvent contribuer à cette inflammation notamment le niveau d'expression de l'ACE2. Pour rappel, l'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme enzyme de clairance de l'angiotensine II. Cette dernière en plus de ses propriétés vasoconstructrices, possède d'importantes propriétés proinflammatoires: chimiotactisme des leucocytes, production des radicaux oxygénés actifs et des cytokines proinflammatoires (IL6/TNF α). Certaines études in vitro ont retrouvé une corrélation positive entre le taux d'expression de l'ACE2 et le risque de développer une infection au SARS-Cov. La fixation du virus à l'ACE2 entraîne une diminution de son activité enzymatique avec augmentation de la concentration de l'angiotensine II, cette augmentation a été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le virus particulièrement au niveau pulmonaire. Ainsi, l'expression importante de l'ACE2 récemment rapportée chez les enfants et les adultes jeunes, pourrai expliquer leur résistance à l'infection au COVID-19 comparé aux sujets âgés et ceux souffrant de pathologies chroniques (ex : diabète, HTA) chez lesquels l'expression de l'ACE est plus faible.(2)

10.1.4 Complément

Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire innée anti virale. Une étude récente sur le SARSCov, qui est étroitement liée au SARS Cov-2, a révélé que l'activation de la fraction C3 du complément exacerbe la maladie. Les souris C3 déficientes infectées par le SARS-Cov présentaient une forme respiratoire moins sévère, malgré des charges virales équivalentes dans les poumons, associée à une diminution de l'infiltration pulmonaire par les neutrophiles et les monocytes inflammatoires, ainsi qu'à des taux diminués de cytokines et de chimiokines dans le poumon et dans le sérum.

D'ailleurs, l'inhibition de la fraction C3 pourrait bloquer la génération des anaphylatoxines C3a et C5a au niveau intrapulmonaire et la production de l'IL-6 par les macrophages alvéolaires, ou d'autres cellules qui expriment les récepteurs C3aR et/ou C5aR, améliorant ainsi les lésions pulmonaires.

Une étude récente a noté une activation généralisée du complément, caractérisée par la génération de C3a et le dépôt de fragments C3 sur biopsie pulmonaire de patients atteints de COVID-19 sévère.

10.2 Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2^{ème} ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus SARS-CoV-2. Les TCD8+ cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes. (2)

10. 2 .1 Réponse immunitaire cellulaire

✓ Activation des Lymphocytes LT et génération des effecteurs

Lors d'une réponse immunitaire antivirale, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ s'activent après une stimulation par des antigènes viraux présentés par les molécules du CMH-classe II pour LTCD4+ et CMH classe I pour TCD8+ exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène, induisant leurs prolifération, différenciation et génération des effecteurs : LT helper (TH1, THF, TH2 et TH17) pour les T CD4+, et cellules cytotoxiques CTL pour les TCD8+. Les LT CD8 + cytotoxiques jouent un rôle dans l'élimination des cellules infectées par le SARS-COV et ainsi que l'apparition des lésions tissulaires. Elles représentent environ 80% d'infiltrat cellulaires des poumons des patients atteints de SARS COV-2.

Les LT Helper folliculaires THF en coopération avec les LB induisent une réponse humorale T dépendantes et par la suite une production d'anticorps spécifiques du virus SARS-CoV-2 (2).

✓ Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS-CoV-2

La réponse immunitaire cellulaire contribue à la persistance de l'infection à SARS-CoV-2 et le passage à la chronicité.

L'activation chronique et persistante des LT induit des LT épuisés et non fonctionnels. Ce phénotype a été décrit dans de nombreuses infections virales chroniques et s'accompagne souvent d'une lymphopénie. Ces LT expriment le PD-1 et le TIM3. Une lymphopénie a été décrite chez des sujets atteints de l'infection COVID-19 notamment dans les formes sévères. De plus, une diminution du nombre de TCD8+ a été constatée au cours de l'infection à SARS-CoV-2. Ces lymphocytes avaient un phénotype épuisé marqué par une expression augmentée du récepteur inhibiteur NKG2A. Ces résultats suggèrent que l'épuisement fonctionnel des lymphocytes cytotoxiques est associé à l'infection à SARS-CoV-2. Au cours de l'infection virale, l'IL6 active la voie de signalisation STAT3 induisant une régulation positive de SOCS3 (suppression of cytokine signaling), ce dernier va baisser la phosphorylation STAT4 induite par l'IL-12, aboutissant à l'arrêt de la différenciation LTCD8+. L'IL-6 peut induire également l'augmentation de l'expression de PD-1 et le blocage de la sécrétion de IFN γ par les CTL.

✓ Mécanismes de la lymphopénie au cours de L'infection à COVID-19

Plusieurs études ont montré une lymphopénie périphérique dans le cas du virus SARS-CoV-2. Dans l'étude de Jing Liu et al une lymphopénie a été observée chez 44,4% des patients atteints de formes légères de l'infection COVID-19 et 84,6% (11/13) des patients atteints de formes sévères, avec une diminution de TCD4+ et TCD8+ plus importante dans les formes sévères. En revanche, ces LT expriment des niveaux élevés des marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38). En effet, des études ont montré que les particules virales et l'ARN du virus SARS-CoV-2 ont été détectés dans les LT du sang périphérique, ganglionnaires et spléniques, ce qui suggère que le virus SARS-CoV-2 pourrait infecter directement les LT induisant une lymphopénie et une altération de la réponse antivirale. Cependant les LT n'expriment pas l'ACE2, ce qui laisse la question ouverte sur le mécanisme d'adhésion de ce virus aux LT. De plus, la séquestration des LT au site d'infection (poumons) et l'élimination des LT par apoptose ont été rapportées afin d'expliquer l'origine de cette lymphopénie (2).

10. 2. 2 Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD

(receptor binding domain) du virus SARS-CoV-2, ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les anticorps dirigés contre le domaine RBD sont hautement immunogènes. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible.(2)

Dans le cas du virus SARS-COV-1, les IgG étaient détectables en moyenne 2 semaines après le début des symptômes, avec un pic après 2 mois. Ces taux élevés sont restés présents pendant 6 mois, puis ont diminué progressivement (demi-vie médiane : 6,4 semaines) pour devenir indétectables 2 ans après la maladie. Les IgM sont, elles, devenues indétectables 3 mois après la maladie. Par ailleurs, les patients ayant souffert de formes sévères du SRAS semblent développer des taux sanguins d'anticorps neutralisants plus élevés pendant la maladie, mais moins durables que ceux observés chez des patients atteints de formes bénignes.

Dans le cas du MERS-CoV, des anticorps neutralisants spécifiques apparaissent 2 à 3 semaines après le début des symptômes (IgG, IgM et IgA). Contrairement au SRAS, l'apparition rapide des anticorps semble corrélée à un meilleur pronostic. En termes de persistance, des taux significatifs d'anticorps spécifiques ont été mesurés jusqu'à 34 mois après l'infection.

Les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 sont détectables 10 à 15 jours après le début de l'infection. Les IgM ont été détectées vers le 9^{ème} jour après le début de l'infection cependant les IgG sont détectables 15 jours après le début de l'infection. La production des IgG et des IgM est quasiconcomitante. Une production d'IgA anti-SARS-CoV-2 a également été décrite. Il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus tardives, au-delà du 15^{ème} jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après l'infection, notamment chez des patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques. La cinétique de production d'IgM et/ou d'IgG est encore actuellement principalement mal caractérisée chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques. En outre, la production d'IgM reste détectable pour une grande majorité de patients (80 à 97 % selon les études) et ce jusqu'à 7 semaines après l'apparition des symptômes. Le profil isotypique est donc très majoritairement IgM+ IgG+, sans pouvoir discriminer entre les patients en cours d'infection et ceux en fin d'infection.

Une étude de Quan-xin Long et al a été menée sur 285 patients atteints de COVID-19 et qui a montré que la durée médiane de la séroconversion IgG et IgM était de 13 jours après le début des symptômes. En outre, des taux d'anticorps semblent plus élevés pour les cas les plus sévères. Comme pour le SARS, l'apparition rapide de taux élevés d'anticorps neutralisants semble positivement corrélée à la sévérité de la maladie. Par manque de recul, on ignore encore la durée de persistance des anticorps neutralisants dans la COVID-19.

Un point intéressant de ce travail est la différence de réponse immunitaire entre les 15-39 ans, les 40-59 ans et les 60-85 ans.

Ces deux derniers groupes avaient des taux sanguins d'anticorps neutralisants significativement plus élevés que les 15-39 ans, mais avaient des taux sanguins de lymphocytes significativement plus faibles. Cependant, aucune différence n'a été observée entre l'âge des patients et la durée d'hospitalisation. Ces résultats indiquent que les taux élevés d'anticorps neutralisants pourraient être efficace contre ce virus SARS-CoV-2. Les taux d'anticorps neutralisants étaient corrélés négativement avec le nombre de lymphocytes sanguins ($r = -0,44$, $p < 0,0001$) et positivement avec les taux de la CRP ($r = 0,5$, $p < 0,0001$). D'ailleurs, dix patients guéris avaient des taux très bas d'anticorps neutralisants, le risque de réinfection devra être explorée chez ces patients.

À ce jour, les épitopes cibles des anticorps neutralisants n'ont pas encore été répertoriés. De plus, il n'existe pas de preuve démontrant une immunité protectrice contre le COVID-19 induite par des anticorps produits contre le SARS-CoV-2. Le titre d'anticorps neutralisant nécessaire pour assurer une protection ainsi que la durée de production d'anticorps neutralisants sont inconnus. Il faut que ces anticorps neutralisants soient produits à des titres importants sur une longue période afin de pouvoir garantir une défense durable.

En revanche, Il a été supposé que ces anticorps puissent augmenter l'activité proinflammatoire des cellules exprimant le récepteur FcR comme les macrophages alvéolaires. On parle alors des anticorps facilitant l'infection virale (ADE : antibody dependent enhancement). Les complexes immuns (anticorps– virus SARS-CoV-2) peuvent se fixer sur les récepteurs activateurs FcR des macrophages alvéolaires induisant la sécrétions des cytokines proinflammatoires tel que l'IL -8 et le MCP-1. Ces complexes peuvent encore activer le complément par voie classique.

En Chine, les immunoglobulines polyclonales provenant des cas guéris de COVID-19 ont été utilisées comme traitement de l'infection à SARS-CoV-2. Les premières données suggèrent un impact positif sur la charge virale de SARS-CoV-2 et sur le taux de mortalité au cours de l'infection à COVID-19.

En effet, des anticorps neutralisants quasi systématiquement présents et probablement capables d'interférer avec, voire de neutraliser, une réinfection tant que leurs taux sanguins sont significatifs (en synergie avec l'immunité cellulaire). Le temps nous dira où SARS-CoV-2 se place dans ce paysage, tant au niveau de la durée moyenne de persistance des anticorps neutralisants ce virus qu'au niveau de la défense contre une éventuelle réinfection symptomatique.(2)

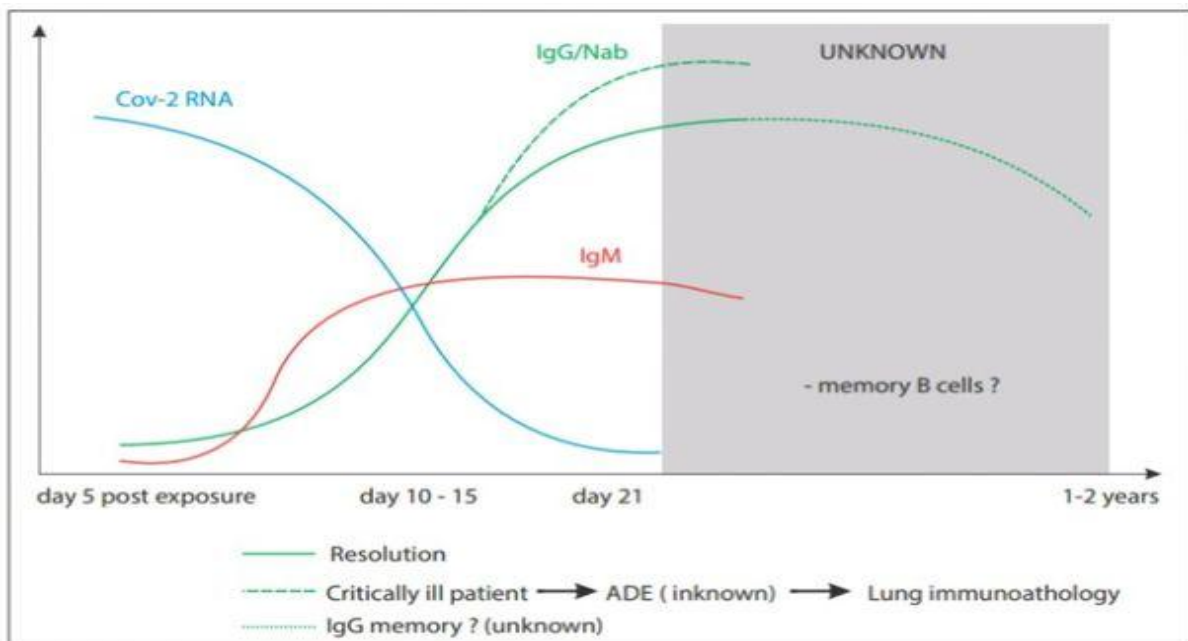


Figure5. Cinétique d'apparition d'anticorps IgM /IgG au cours de l'infection à SARS-CoV-2, (Djidjik R et al, 2020).

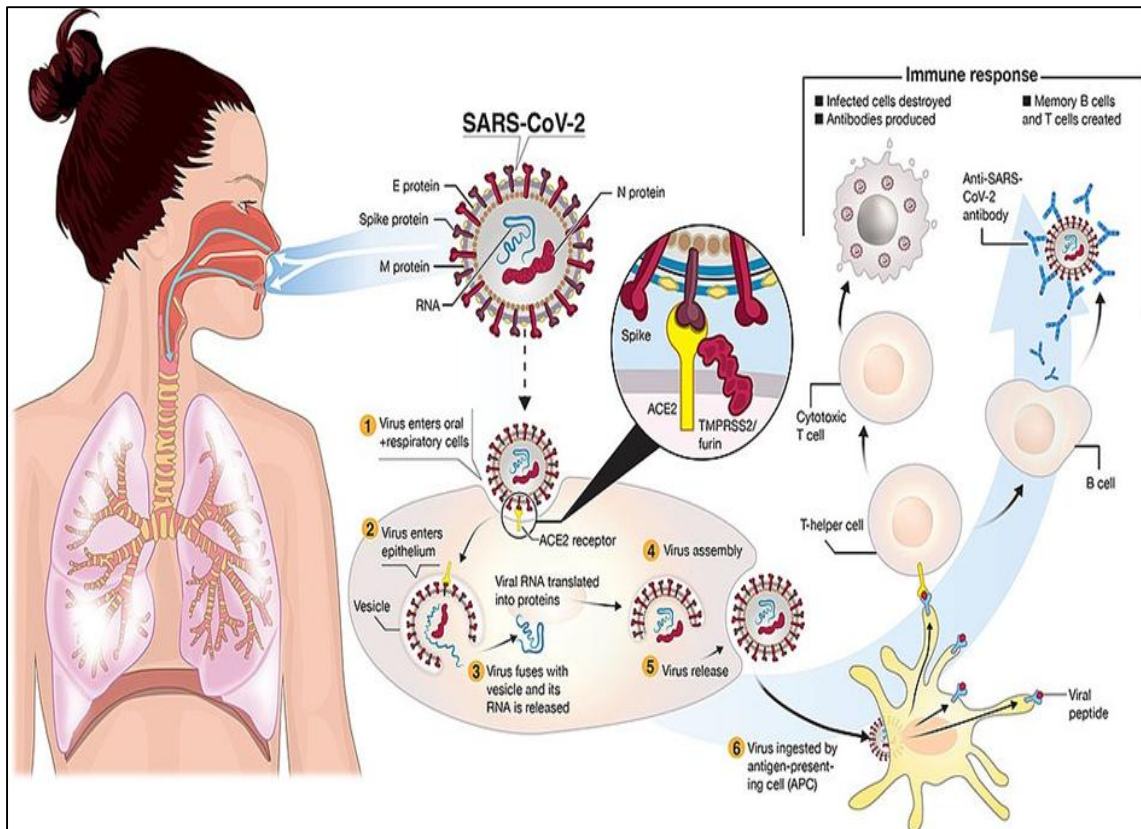


Figure 6. Transmission et cycle de vie du SRAS-CoV-2 causant COVID-19. (Ardakani A ,2020)

11. Paramètres de la maladie : R0, contagiosité

11.1 Le R0 est le taux de reproduction de base

C'est-à-dire le nombre moyen d'infections secondaires transmises lorsqu'un individu infectieux est introduit dans une population où l'ensemble des individus sont sains, Selon la valeur du R0, il est possible de savoir si une maladie peut provoquer une épidémie et quelle en sera la gravité.

- Pour un $R_0 < 1$, une personne infectée infectera une personne au plus. Dans ce cas, la présence de la maladie dans la population déclinera rapidement.
- Pour un $R_0 = 1$, une personne infectée infectera une personne. Dans ce cas, le nombre de nouveaux cas augmentera de manière régulière sans causer d'épidémie.
- Pour un $R_0 > 1$, une personne infectée infectera plus d'une nouvelle personne. La maladie va se propager pour devenir épidémique.

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

11.2 Contagiosité

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), débute 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 1^{ère} symptômes mais les personnes infectées par le virus SARS-COV-2 sont beaucoup plus contagieuses pendant la période symptomatique même 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. (11)

12. Les symptômes du covid-19

12.1 Signes cliniques

La COVID-19 est principalement une maladie respiratoire. Elle peut toutefois se présenter comme une maladie inflammatoire, occasionner des thromboses et provoquer des atteintes neurologiques, digestives, cardiaques, hépatiques, oculaires, et cutanées (2). L'étendue des manifestations cliniques de la COVID-19 va de l'absence de symptômes à des symptômes légers, modérés ou graves et au décès.

✓ Les signes et symptômes les plus communes chez l'adulte sont

- Fièvre (71 % – 89 %).
- Toux, généralement sèche (56 % – 80 %). Fatigue ou asthénie (29 % – 46 %).
- Agueusie ou dysgueusie (44 %).
- Anosmie brutale (35 %).

✓ Les signes et symptômes moins communs sont

- Difficulté respiratoire.
- Essoufflement.
- Myalgie.
- Douleurs thoraciques.
- Perte d'appétit.
- Frissons.
- Mal de gorge.
- Rhinorrhée.
- Maux de tête.
- Nausée, vomissements et diarrhée.
- Douleur abdominale.
- Hypoxie silencieuse.
- Conjonctivite.
- Étourdissement.
- Altération de la conscience dont la somnolence, la confusion, le coma.
- Manifestations cutanées (ex.: perniose, rash, urticaire) ou attribuables à des dommages vasculaires (ex.: vasculite ou gangrène des extrémités, lésions purpuriques ou livedo réticulé) (12).

12.2 Signes biologiques

- Une lymphopénie.
- Une cytolysé hépatique.
- Une augmentation des CPK et des LDH.
- Une insuffisance rénale aiguë.(12)

13. Diagnostic du Covid-19

13. 1. Diagnostic 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.

13.2. Diagnostic microbiologique du covid-19

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

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.

13. 1. Diagnostic directe

13. 1. 1. Test moléculaire RT-PCR

Le diagnostic moléculaire de la COVID-19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléique 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 nombreux 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 % pour le diagnostic biologique de l'infection COVID-19(11)

✓ Collecte des prélèvements

Le diagnostic des pneumopathies virales dues au COVID-19 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.

Pourtant, 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.

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.

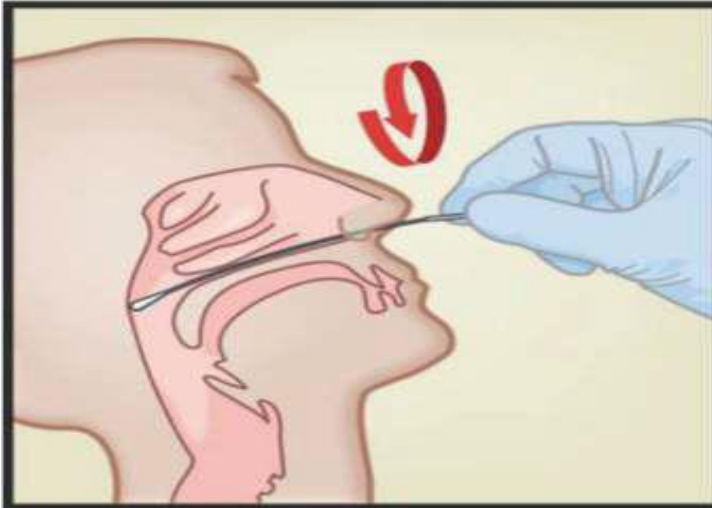


Figure 7. Technique de prélèvement nasopharyngé. (Djidjik R et al, 2020)

- **Conditions du prélèvements**

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 abondantes erreurs se produisent qui risquent de contaminer le personnel de santé.(11)

- **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 dominant 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.

✓ 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 SARS-COV-2, la qPCR réplique une région spécifique, ou amplicon, du génome viral. 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 fabriquer 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

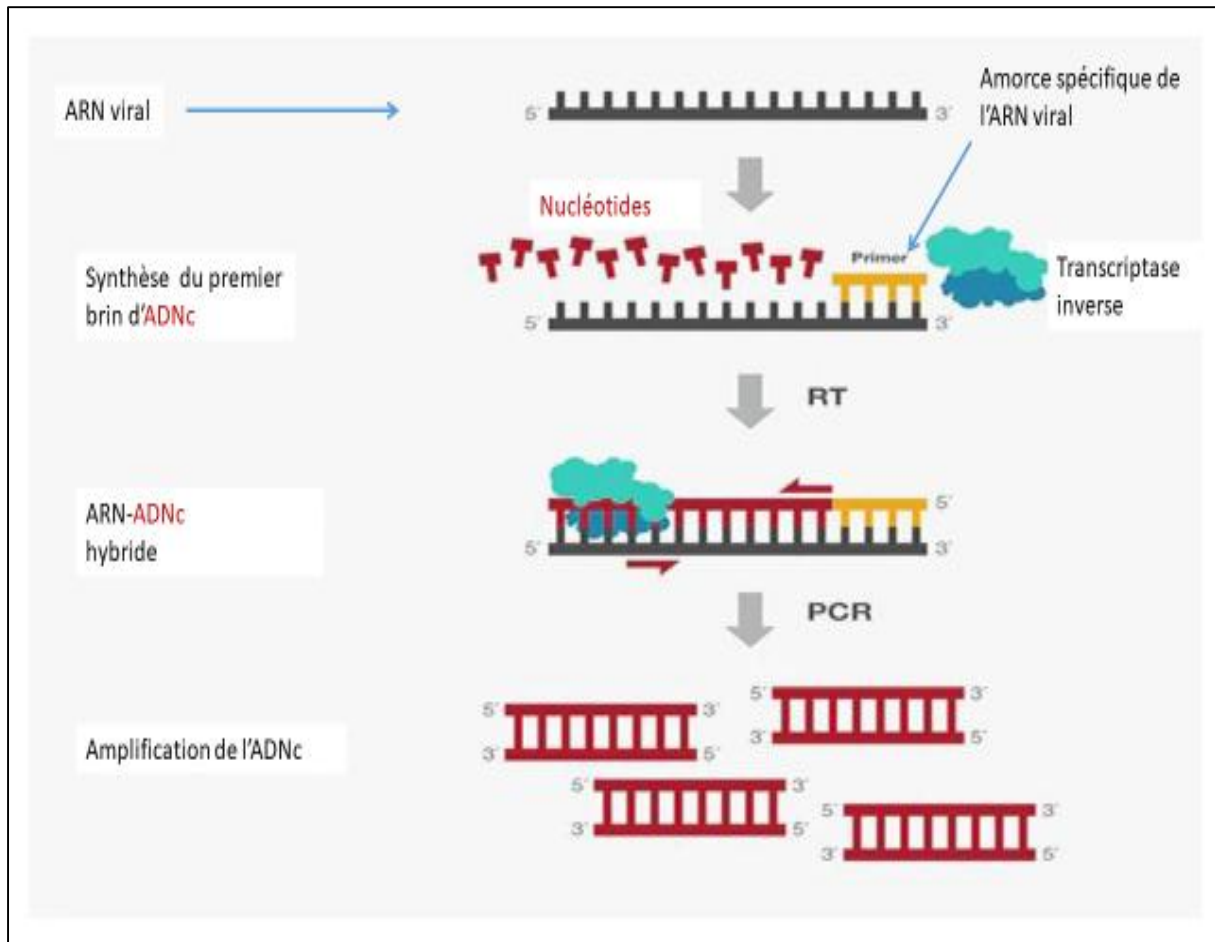


Figure 8 . RT-PCR : après isolation de l'ARN viral celui-ci est copié en ADN dit complémentaire (ADNc) grâce à une amorce spécifique (en jaune) qui s'hybride à l'ARN viral et une enzyme la transcriptase inverse. Puis ce premier brin d'ADNc est copié de nombreuses fois grâce à une autre enzyme, l'ADN polymérase, pour former des ADNc double brin. Source Thermofisher Scientific. (Constance H ,2020)

✓ 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 COVID-19 avec des résultats RT-PCR négatifs contrastant avec des images radiologiques au scanner thoracique et un tableau évocateur, ont été rapportés.

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

- Un résultat de RT-PCR positif signe l'existence 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.

- **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(11).

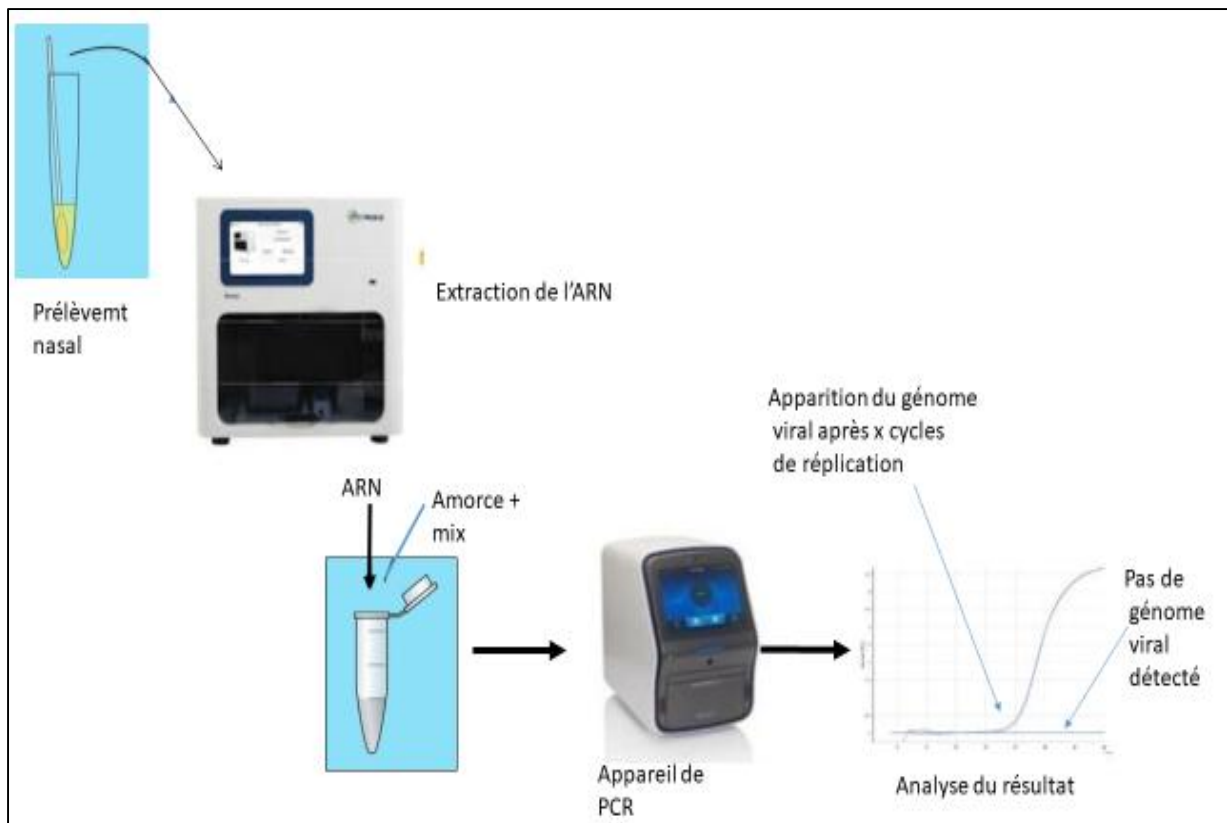


Figure 9. Résumé des différentes étapes du test PCR (mesure de la charge virale dans un prélèvement nasal).(ConstanceH ,2020)

13. 2. Diagnostic indirecte

13.2.1 Tests sérologiques et immunologiques

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG. Ils offrent certains avantages par rapport à la RT-PCR :

- Les tests sérologiques détectent les anticorps qui sont connus pour être beaucoup plus stables que l'ARN viral. En conséquence, les échantillons sérologiques IgM/IgG sont moins sensibles à la détérioration pendant le prélèvement, le transport, le stockage que les échantillons destinés à la RT-PCR.
- Les anticorps sont généralement uniformément distribués dans le sang, les échantillons sérologiques ont des variations beaucoup moins importantes que les échantillons d'ARN viral issus des prélèvements nasopharyngés et peuvent être facilement collectés avec une gêne mineure liée au prélèvement pour les cas.
- Contrairement à la RT-PCR, les tests sérologiques peuvent détecter une infection ancienne car les anticorps spécifiques du virus (contrairement à l'ARN viral) peuvent persister dans le sang pendant plusieurs semaines / mois après le début des symptômes.

Ces tests ont un énorme potentiel pour l'épidémiologie du COVID-19 mais les résultats des tests peuvent être affectés par au moins trois situations :

- Un sous-groupe de sujets avec un résultat positif des tests moléculaires (RT-PCR) pour le SARS-CoV-2 sont séronégatifs en raison du retard dans la production d'anticorps après l'infection,
- Les sujets peuvent être séropositifs mais négatifs pour les tests moléculaires reflétant la clairance d'une infection plus précoce et plus bénigne,
- Sensibilité et spécificité limitées des dosages. Le principal problème est particulièrement important car même un petit pourcentage de résultats faussement positifs en raison d'une faible spécificité (réaction croisée) peut conduire à une prévalence prédictive trompeuse des anticorps dans une population donnée. (11)

13.2.1.1 Test immunochromatographique en flux latéral (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 cas) et des IgM humaines qui ont été conjuguées avec AuNP pour former le marqueur de détection. 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 20 µl de sérum. Ce test est réalisé pour le diagnostic d'initial recours, dans les hôpitaux, les laboratoires et en particulier dans les situations d'urgence où de nombreux échantillons doivent être testés à temps.

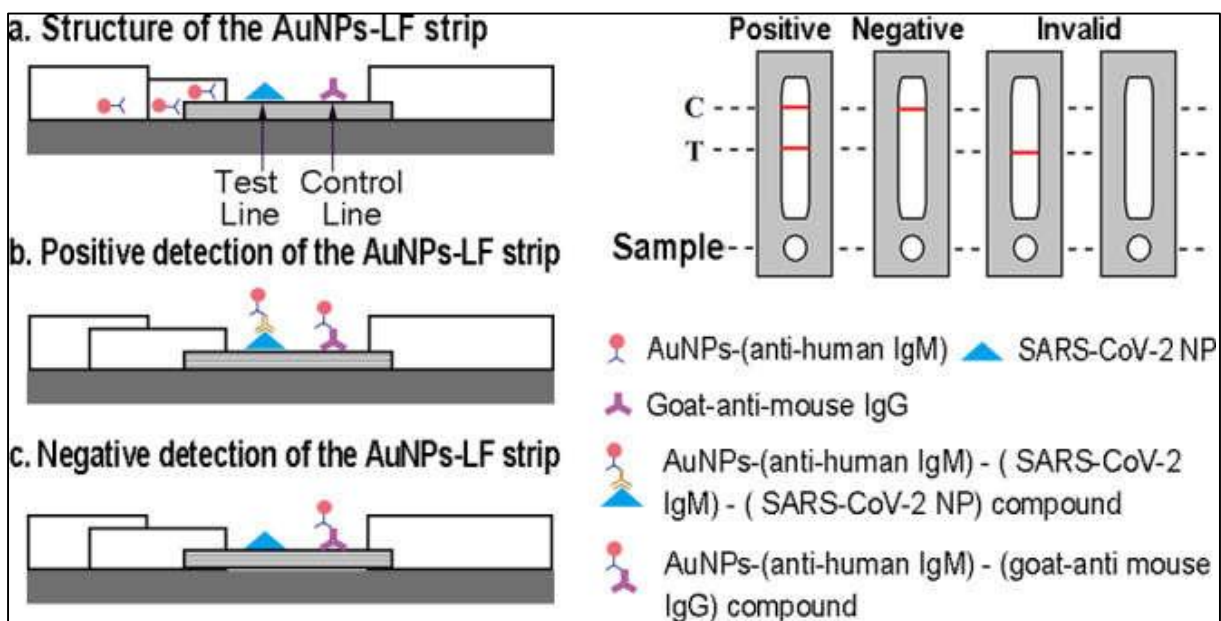


Figure 10. Principe de la technique AuNP-LF. (Lelièvre, J et al, 2020)

13.2.1.2 Test Immunoenzymatique (ELISA)

L'ELISA est une technique de micropuits sur plaque conçue pour détecter et quantifier des substances telles que des peptides, des protéines, des anticorps et des hormones. Les antigènes du virus sont immobilisés au fond des micropuits. En contact avec des échantillons de patients contenant les anticorps anti-SARS-CoV-2.

Le test peut être qualitatif ou quantitatif, et le délai d'obtention des résultats est généralement de 1 à 5 heures. Dans le cas du SRAS-CoV-2, les puits de plaque sont généralement recouverts d'une protéine virale. S'ils sont présents, les anticorps antiviraux dans les échantillons de patients se lieront spécifiquement, et le complexe anticorps antigène lié peut être détecté avec un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture (2).

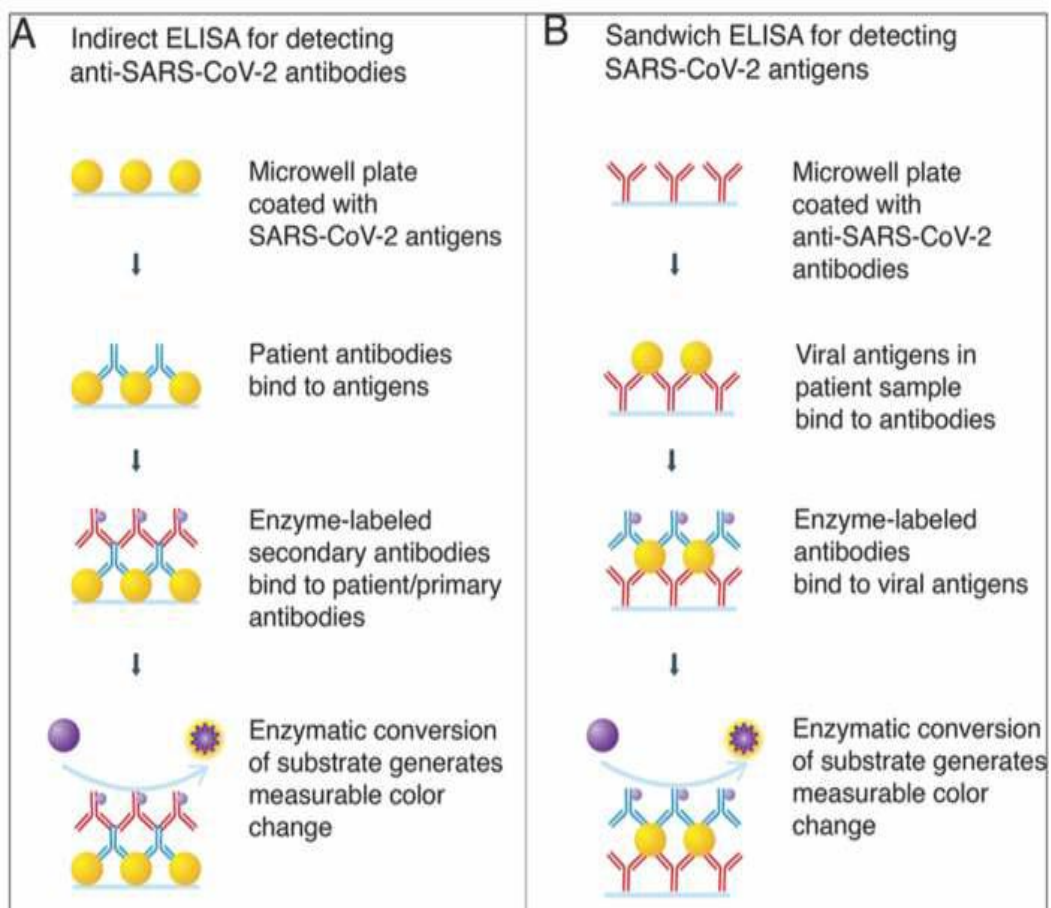


Figure 11. Dosages ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B). (Djidjik R et al, 2020)

14. Facteurs de risque pour le développement d'une forme sévère

- Cancer.
- Maladie rénale chronique.
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).
- Syndrome de Down.
- Maladies cardiaques (ex: insuffisance cardiaque, maladie coronarienne ou cardiomyopathies).
- État immunodéprimé (système immunitaire affaibli) suite à une greffe d'organe solide.
- Obésité (Indice de masse corporelle (IMC) de 30 kg/m² ou plus).
- Grossesse.
- Drépanocytose.
- Tabagisme.
- Diabète de type 2.
- Asthme (modéré à sévère).
- Maladie cérébrovasculaire.
- Fibrose kystique.
- Hypertension artérielle.
- État immunodéprimé (système immunitaire affaibli) dû à une greffe de sang ou de moelle osseuse, à des déficiences immunitaires, au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à l'utilisation de corticostéroïdes ou à l'utilisation d'autres médicaments affaiblissant le système immunitaire.
- Troubles neurologiques (ex: démence).
- Atteinte rénale.
- Surpoids (IMC > 25 kg/m², mais < 30 kg/m²).
- Fibrose pulmonaires.
- Thalassémie.
- Diabète de type 1.

15. Complications associées à la COVID-19

Il a été établi que l'infection au SRAS-CoV-2 peut causer diverses complications graves persistantes ou survenant au-delà de six semaines.

15.1 Complications cardiovasculaires

- Insuffisance cardiaque.
- Évènements thrombotiques.
- Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C).

15.2. Complications pulmonaires

- Syndrome respiratoire aigu sévère.
- Syndrome restrictif résiduel.
- Fibrose pulmonaire interstitielle.
- Persistance de la difficulté respiratoire due à des dommages alvéolaires.

15.3. Complications neurologiques

- Atteinte cognitive due à une hypercytokinémie.
- Accident vasculaire cérébral (AVC).
- Dysfonctionnement olfactif (anosmie) et gustatif (agueusie ou dysgueusie).

15.4. Autres complications possibles

- Septicémie avec ou choc septique.
- Défaillance multisystémique.
- Atteintes rénales (ex.: insuffisance rénale aiguë).
- Atteintes hépatiques.
- Diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes.
- Autres séquelles en lien avec les soins intensifs administrés(12).

16. Variant du COVID-19

Le virus SARS-CoV-2 comporte un génome, c'est-à-dire une molécule d'acide ribonucléique ou ARN. Lorsqu'il s'introduit dans un organisme, le virus se réplique pour infecter de nouvelles cellules, son patrimoine génétique se reproduit. Il arrive qu'il y ait une erreur dans la réplication du virus entraînant des mutations. On parle alors de virus variant. Les mutations peuvent lui.

Le SARS-CoV-2, comme tous les virus, se multiplie dans l'organisme hôte qu'il infecte. Cette multiplication s'accompagne de quelques « modifications » du génome, encore appelées mutations. La plupart des mutations sont silencieuses. Parfois, une mutation entraîne l'émergence d'une nouvelle souche du virus, légèrement différente, que l'on appelle un variant.

Il y a déjà eu plusieurs variants de la COVID-19, dont notamment le variant comportant la mutation D614G dans le gène Spike, mieux adapté à l'homme, et plus facilement transmissible par rapport aux souches initiales de Wuhan (13).

16.1 Types de variant**16.1.1 Variant anglais (Alpha)**

Apparu pour la première fois en septembre 2020 au Royaume-Uni, le variant britannique appelé aussi VOC 202012/01 ou B.1.1.7, a été signalé par les autorités du Royaume-Uni le 14 décembre 2020 et a depuis suscité une forte hausse des cas sur l'île.

Le variant anglais est non seulement plus contagieux mais aussi 64% plus mortel que le coronavirus classique. Pour 1.000 cas déclenchés, le variant anglais provoque 4,1 morts, contre 2,5 pour le coronavirus classique, concluent les auteurs de ces travaux. "Il y a une haute probabilité que le risque de mortalité soit augmenté par une infection" variant anglais, écrivent ces chercheurs des universités d'Exeter et de Bristol.

16.1.2 Variant sud-africain (Beta)

Le 18 décembre 2020, le ministère de la Santé sud-africain annonçait l'apparition d'une variante sur le sol national. Quelques jours après, le nombre de cas augmentait fortement dans tout le pays.

S'il n'est pas plus mortel que le SARS-COV-2, il est 1,5 fois plus contagieux selon des experts sud-africains. Baptisée 501Y.V2, cette mutation "est 50% plus transmissible", mais "rien n'indique que le nouveau variant est plus sévère".

16.1.3 Variant brésilien (Gamma)

Deux variants brésiliens originaires d'Amazonie, le P1 alias Gamma classé "préoccupant" par l'OMS. Le premier variant, le B.1.1.248, a été détecté début janvier au Japon sur une famille en provenance du Brésil et plus précisément d'Amazonie. Il est devenu rapidement dominant à Manaus, la capitale de l'Etat d'Amazonas : "En décembre, on le trouvait dans 51% des échantillons séquencés provenant de patients du coronavirus, et entre le début et le 13 janvier, c'était 91%".

La contagiosité du variant a aussi été rapidement observée déjà que ce variant est plus contagieux, car il présente des mutations qui ont été liées à la plus grande transmission du virus observée dans les variants du Royaume-Uni et d'Afrique du sud.

Fin janvier, un second variant, appelé P.1 a fait son apparition. Il est « l'un des 18 variants du coronavirus qui ont circulé dans l'Etat d'Amazonas depuis le début de la pandémie" il y a 10 mois, explique le chercheur. Des enquêtes récemment menées par l'OMS, ont cependant montré que le variant P.1 avait « une transmissibilité accrue par rapport aux variants circulant auparavant ». Il serait aussi « 1,1 à 1,8 fois plus susceptible d'entraîner la mort ».

16.1.4 Variant indien (Delta et Kappa)

Le variant indien "double mutant" ou delta le variant "indien" (B.1.617.2) est nommé ou Delta et le variant indien B.1.617.1 est nommé Kappa. Ce variant, appelé par le nom de sa lignée, B.1.617, a été détecté dans l'ouest de l'Inde en octobre. Il est qualifié

de "double mutant" parce qu'il est notamment porteur de deux mutations préoccupantes au niveau de la protéine de pointe ("Spike") du virus SARS-CoV-2.

La première, E484Q, est proche de celle déjà observée sur les variants sud-africain et brésilien (E484K), soupçonnée d'entraîner une moindre efficacité de la vaccination et un risque accru de réinfection. La seconde, L452R, est également présente dans un variant repéré en Californie, et pourrait être capable d'entraîner une augmentation de la transmission. C'est la première fois qu'on les repère ensemble sur un variant ayant une diffusion importante.

Ces caractéristiques font craindre qu'il soit plus "résistant" face aux vaccins actuels contre le Covid-19, développés pour reconnaître la protéine Spike des souches précédentes du coronavirus. Mais cela n'est pas prouvé pour le moment. "La mutation 484 peut être en partie responsable d'un échec immunitaire, mais en sachant qu'elle seule n'est pas suffisante. Il faut qu'elle soit éventuellement associée à d'autres mutations que l'on ne voit pas dans ce variant indien", a souligné mercredi le virologue Bruno Lina sur la radio France Inter. "Je pense que dans une semaine ou deux, nous aurons une estimation plus quantitative de la réaction du (virus) variant au vaccin", a déclaré à l'AFP Rakesh Mishra, du Centre de biologie cellulaire et moléculaire de la ville d'Hyderabad en Inde.

L'autre inquiétude est qu'il s'agisse d'un variant plus contagieux, qui facilite donc une augmentation du nombre de contaminations, à l'heure où de nombreux pays tentent de juguler une deuxième ou une troisième vague de l'épidémie.

16.1.5 Autres variants en attente:

Il existe une deuxième catégorie de variantes, surveillées par la communauté scientifique internationale à cause de leurs caractéristiques génétiques ayant pour origine des problématiques mais qui ne circulent encore qu'à l'échelle inférieure. "Les semaines et les mois à venir nous diront s'ils entrent dans la catégorie des variantes très inquiétants qui se diffusent très vite, ou s'ils vont rester des variantes qui circulent à bas bruit", explique à l'AFP Etienne Simon- Lorière, responsable de l'unité de génomique évolutive des virus à l'ARN à l'Institut Pasteur (Paris).

Tous ces variants sont classés par famille, ou "ligne": selon les mutations qu'ils ont acquises, ils occupent une place précise dans l'arbre généalogique du virus SARS-CoV-2 d'origine. La liste s'est allongée ces dernières semaines. Par exemple, une lignée baptisée

B.1.525 a été repérée en Ecosse, au Nigeria, en France ou en Australie. D'autres variantes ont été détectées en Californie, en Zambie, en Ouganda ou encore en Finlande.(14)

17. Situation épidémiologique et évolution

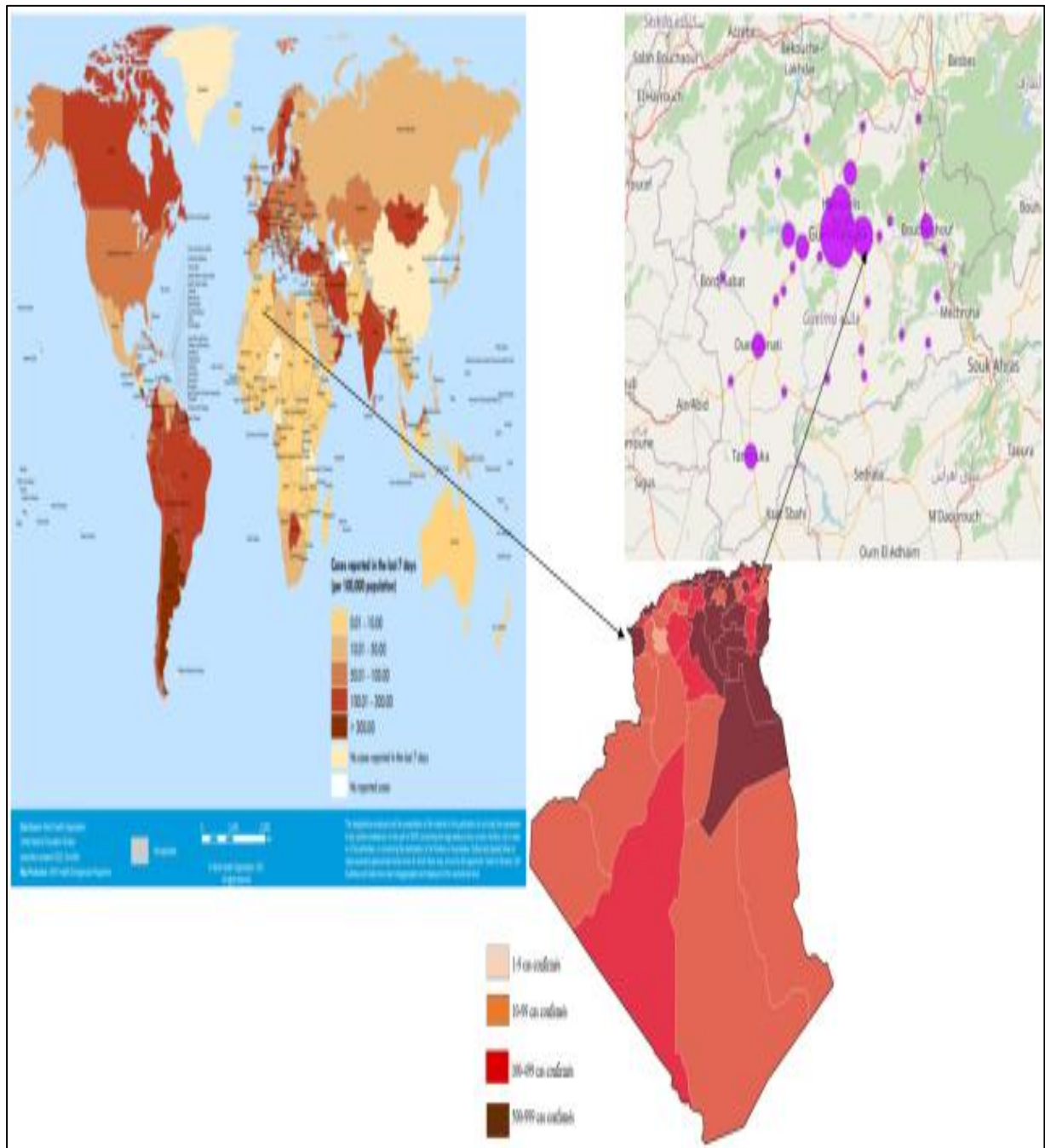


Figure 12. Carte colorée de l’Algérie illustrant la répartition des participants dans le pays.

17.1 dans l'Algerie

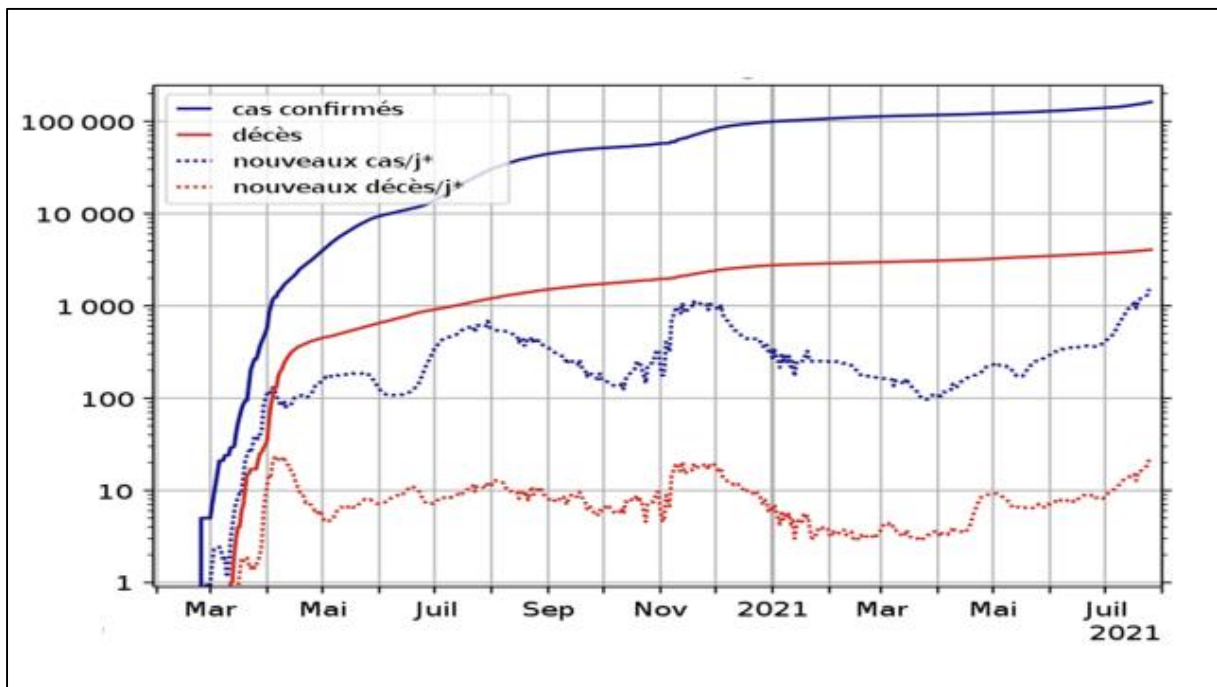


Figure 13. Evolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès et nombre quotidien du cas confirmés et décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 30 Juilly 2021 en Algérie. (<https://www.covid-19sante.gov.dz/>,2021)

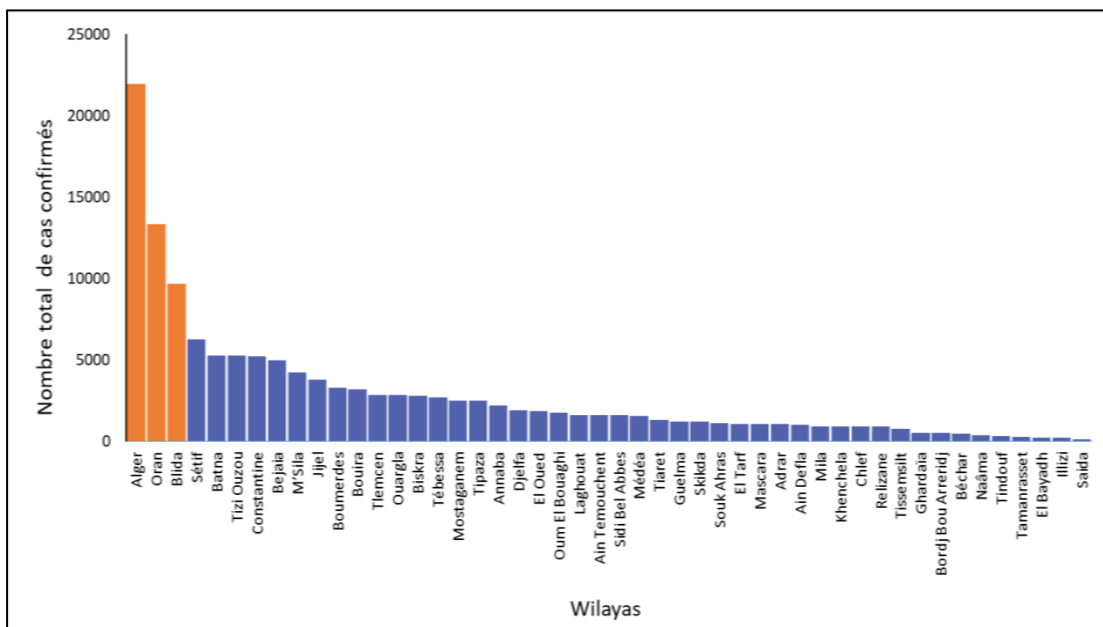


Figure 14. Nombre de cas confirmés de COVID-19 par wilaya du 25 février 2020 au 14 juin 2021. (<http://www.sante.gov.dz/>,2021)

17.2 dans W. Guelma:

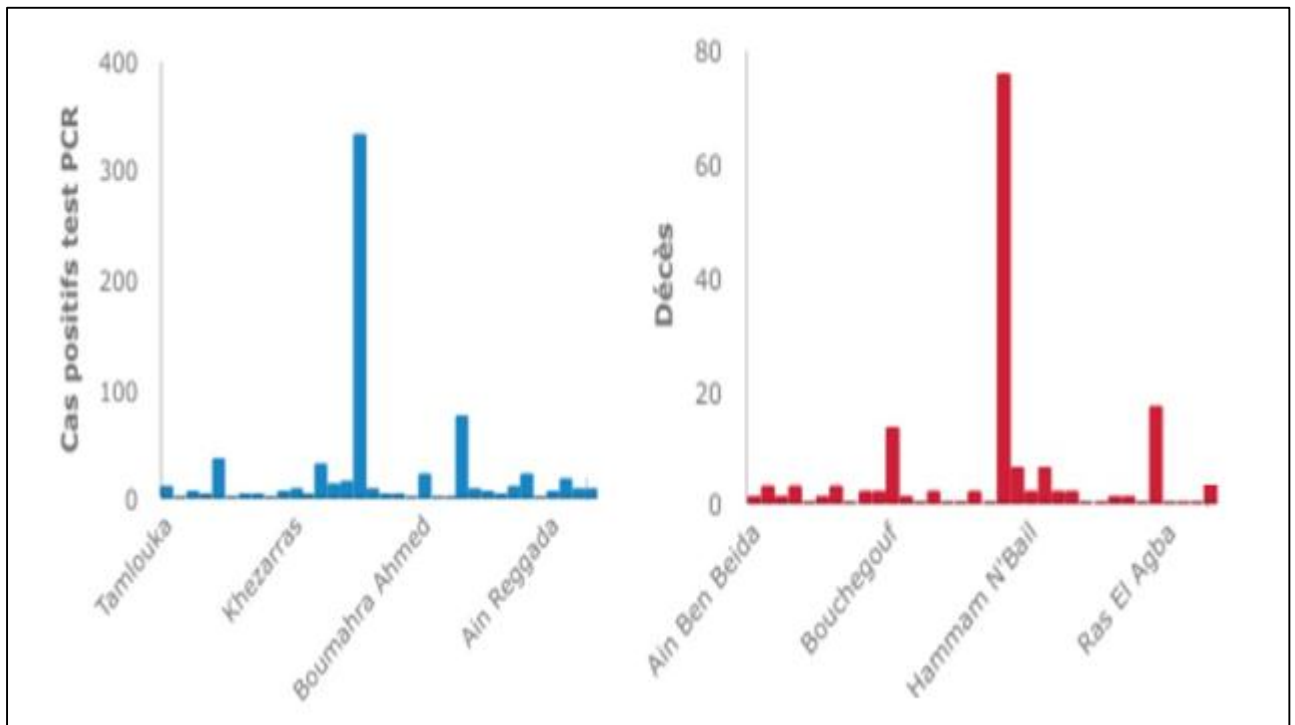


Figure 15. Nombre de cas confirmés et décès de COVID-19 par commune de la Wilaya de Guelma. (<https://covid19-wilaya-de-guelma-achaouki-bedoud.hub.arcgis.com/pages/suivi-du-coronavirus>)

CHAPITRE 2

***COVID-19 et les personnes âgées,
étude épidémiologiques dans la W. Guelma***

1. Pourquoi le risque de décès est-il plus élevé pour les personnes âgées ?

1.1 Un système immunitaire affaibli

La capacité du système immunitaire à lutter contre les agents pathogènes réduit avec le temps et est considérablement réduite chez les gens de plus de 70 ans. Des études récentes montrent que dans les cas graves de COVID-19, il y a une défaillance de certaines classes de cellules immunitaires qui combattent les infections. Comme ces cellules immunitaires sont moins actives chez les personnes âgées, un déclin de la fonction immunitaire pourrait rendre celles-ci plus vulnérables à la COVID-19. Cependant, la plupart des cas très graves de SARS-CoV-2 sont associés à une sur activation du système immunitaire.

Le système immunitaire est constitué de différents éléments, et il est possible qu'il y ait désactivation d'une composante et sur activation d'une autre. Mais si le lien entre la gravité de la maladie et l'âge dépendait directement de la fonction immunitaire (15).

1.2 Changements dans les niveaux d'ACE2

Le virus SRAS-CoV-1 de 2003 et le nouveau SRAS-CoV-2 se fixent tous deux à une protéine appelée ACE2 pour pénétrer dans les cellules. L'ACE2 aide à réguler la pression sanguine et se trouve à la surface de différentes cellules, dont celles qui tapissent les poumons. La quantité d'ACE2 présente sur les cellules humaines est plus élevée chez les hommes et augmente avec l'âge.

Certaines variantes du gène ACE2 sont associées à différents taux d'expression du gène, et la quantité d'ACE2 dans différentes populations paraît être corrélée avec la COVID-19. De plus, l'hypertension (pression artérielle élevée) est connue pour être un facteur de risque important, lié à l'âge, de développer des complications de la maladie. On traite généralement l'hypertension avec des inhibiteurs de l'ACE dont il a été démontré qu'ils augmentent la quantité d'ACE2.

Cependant, il semble que l'infection par la COVID-19 entraîne une diminution du taux d'ACE2, ce qu'on associe à une aggravation de l'atteinte aux poumons. On ne sait pas très bien ce qui se passe lorsque les niveaux d'ACE2 sont élevés au départ, comme chez les personnes âgées. On ne semble pas aggraver la maladie en augmentant la quantité d'ACE2.

En outre, un récent essai clinique a montré que la prise d'inhibiteurs d'ACE était associée à un risque moindre de développer une forme grave de la COVID-19.

L'ACE2 n'étant qu'un des éléments d'un système de régulation complexe, la modification du taux et de l'action de l'ACE2 peut avoir d'autres effets sur la progression de la maladie que de simplement bloquer l'entrée du virus dans les cellules. Et ces effets peuvent changer à mesure que l'infection progresse et que le système immunitaire est activé (15).

1.3 Exposition à d'autres coronavirus

Il a été découvert que d'autres coronavirus liés au virus actuel provoquent une pneumonie chez les personnes âgées. D'autre part, plus vous êtes âgé, plus vous êtes susceptible d'être exposé au virus. Nous savons également que le système immunitaire humain peut présenter des réactions croisées entre différents coronavirus. Habituellement, une fois l'infection guérie, une mémoire immunitaire est produite pour empêcher la réinfection par le même agent pathogène. Lorsque le système immunitaire réagit à un nouvel agent pathogène, il réagit de manière croisée comme s'il existait déjà dans la mémoire. Cela peut prévenir l'infection, mais cela peut aussi aggraver la maladie. Étant donné que la forme sévère de COVID-19 semble être causée par la sur activation du système immunitaire, une exposition antérieure à des coronavirus apparentés peut générer une mémoire immunitaire, incitant le système à réagir de manière excessive au nouveau coronavirus. Ce processus pourrait être plus fréquent chez les personnes âgées ayant été davantage exposées à divers coronavirus.

Aucune donnée ne montre que cette réactivité croisée se produit pour la COVID-19, mais l'analyse des taux d'infection grave dans des zones ayant déjà connu des épidémies de coronavirus apparentés pourrait apporter un éclairage sur la question (15).

1.4 les maladies chroniques

La progression du COVID-19 dans le monde indique que chez les personnes âgées ont un risque plus accru d'aggravation de la maladie ou d'en périr dans certains cas. Les personnes qui ont aussi un risque plus accru sont celles qui souffrent de graves problèmes chroniques de santé tels que les maladies cardiaques, le diabète, les maladies pulmonaires, ou ayant des systèmes immunitaires compromis, le cas de l'hypertension, dont la fréquence passe de 7,5 % chez les moins de 40 ans à plus de 63 % chez les plus de 60 ans. Ce taux croissant de maladies prédisposantes pourrait avoir un effet direct sur le risque de développer une forme grave de la COVID-19 (15).

2. Les symptômes de la covid-19 chez les personnes âgées

2.1 Signes cliniques

- Une dérégulation de la température du corps : par rapport aux méta-analyses précédentes chez les jeunes adultes, les auteurs ont noté que les adultes plus âgés atteints de COVID-19 présentent souvent "une dérégulation thermique, qui se traduit par des températures subfébriles ou des alternances d'hyperthermie et d'hypothermie", nécessitant de prendre plusieurs fois la température dans la journée pour évoquer le diagnostic.
- Une grande fatigue : souvent, les personnes âgées présentes une détérioration brutale de leur état général, illustrée principalement par une asthénie.
- De la dyspnée (essoufflement, troubles respiratoires).
- Des signes gastro-intestinaux, notamment des diarrhées.
- La lymphopénie (diminution des globules blancs) qui "peut expliquer une partie de la surmortalité observée chez les personnes âgées atteintes de Covid-19" selon les auteurs.
- En comparaison aux jeunes adultes, les auteurs ont remarqué que les personnes âgées avaient moins souvent d'anosmie (perte d'odorat) et de dysgueusie-agueusie (perte du goût). A mon sens, il faut informer nos EHPAD mais aussi nos services recevant des sujets âgés que le COVID-19 peut commencer chez le sujet âgé fragile par.
- Une diarrhée ou des vomissements.
- Un changement brutal de l'état de santé par rapport à l'état habituel (avec confusion ou chutes par exemple).
- Une instabilité hémodynamique (16).

2.2 Signes biologiques

- Lymphopénie $<1000 \text{ elt/mm}^3$.
- Baisse de la clairance de la créatinémie.
- Elévation des ASAT et ALAT.
- Procalcitonine $\geq 0,5 \text{ ng/ml}$.
- CRP $> 100 \text{ mg/l}$.
- Elévation des LDH.
- Ferritinémie $> 300 \text{ ng/ml}$.
- Hypo albuminémie $< 30 \text{ gr/l}$.

- D-Dimère >1 µg/mL.
- Elévation de la troponine (17).

3. Complication du COVID-19 chez les personnes âgées

Les complications du COVID-19 peuvent parfois persister des mois durant. Le virus peut endommager les poumons, le cœur et le cerveau, augmentant ainsi le risque d'avoir des problèmes sur le long terme.

La majorité des personnes atteintes du COVID-19 se rétablissent complètement en quelques semaines. D'autres, par contre, continuent de ressentir des symptômes, longtemps après leur guérison initiale, même celles qui ont développé une forme bénigne de la maladie. Ces personnes se désignent comme étant de « longs courriers ». Cet état a d'ailleurs été nommé le syndrome post- COVID-19 ou encore long COVID-19 (COVID-19 long) (18).

3.1 Atteinte de plusieurs organes

Bien que le SRAS-CoV-2 soit considéré comme une maladie qui affecte principalement les poumons, il peut également endommager de nombreux autres organes, notamment le cœur et le cerveau. Il peut aussi causer des embolies. Cette atteinte des différents organes peut augmenter, à long terme, le risque de problèmes de santé.

Ainsi, le type de pneumonie associé au COVID-19 peut causer des dommages aux minuscules sacs aériens (alvéoles) des poumons. Le tissu cicatriciel qui en résulte peut entraîner à long terme des problèmes respiratoires.

En ce qui concerne le cœur, des tests d'imagerie effectués des mois après la guérison de l'infection ont montré des dommages durables dans le muscle cardiaque, même chez les personnes qui ne présentaient que des symptômes légers du COVID-19. Ce qui pourrait à l'avenir élever le risque d'insuffisance cardiaque ou d'autres complications cardiaques.

Par ailleurs, le COVID-19 peut provoquer, même chez les personnes âgées individus, des accidents vasculaires cérébraux, des convulsions ou le syndrome de Guillain-Barré, une condition qui provoque une paralysie temporaire. Le COVID-19 peut aussi augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson et l'Alzheimer.

La maladie peut également rendre les cellules sanguines plus susceptibles de s'agglutiner et de former des caillots. Bien que les gros caillots puissent provoquer des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux, une grande partie des dommages

cardiaques causés par le SRAS-CoV-2 proviendrait de très petits caillots qui bloquent les minuscules vaisseaux sanguins (capillaires) dans le muscle cardiaque. Les caillots sanguins peuvent également atteindre les poumons, les jambes, le foie et les reins. Le COVID-19 peut aussi affaiblir les vaisseaux sanguins et provoquer des fuites, ce qui contribue à des problèmes potentiellement durables au niveau du foie et des reins.

Les personnes âgées et celles souffrant de conditions médicales graves sont les plus susceptibles de présenter des symptômes persistants du SRAS-CoV-2. Ainsi, la fatigue, l'essoufflement, la toux, les douleurs articulaires et/ou thoraciques figurent notamment au nombre des symptômes les plus courants qui persistent après l'infection. D'autres symptômes à long terme peuvent inclure des douleurs musculaires ou des maux de tête, une tachycardie, la perte de l'odorat ou du goût, des problèmes de mémoire, de concentration ou de sommeil, une éruption cutanée ou une chute de cheveux (18).

3.2 Problèmes d'humeur et de fatigue

Les personnes qui présentent des symptômes sévères du COVID-19 doivent souvent être traitées dans l'unité de soins intensifs d'un hôpital, avec une assistance mécanique, notamment des ventilateurs pour pouvoir respirer. Le simple fait de survivre à cette expérience peut rendre le cas davantage susceptible de développer plus tard le syndrome de stress post-traumatique, une dépression ou une anxiété.

Comme il est encore difficile de prédire les résultats à long terme du nouveau coronavirus, les scientifiques se penchent sur les effets observés dans les infections causées par des virus apparentés, comme le SRAS-CoV-2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère. Ainsi, il est apparu que les cas qui se sont remis de la maladie ont développé un syndrome de fatigue chronique, un trouble complexe caractérisé par une fatigue extrême qui s'aggrave avec l'activité physique ou mentale, qui ne s'améliore pas toutefois avec le repos. La même chose peut être vraie pour les personnes qui ont été atteintes du COVID-19(18).

3.3 Des inconnues

De nombreuses inconnues persistent à ce jour. En effet, on ignore encore comment le SRAS-CoV-2 affectera les gens au fil du temps, sachant que chercheurs et médecins

surveillent de près les personnes ayant souffert de la maladie pour voir comment leurs organes fonctionnent après la guérison.

Il est important de se rappeler que la plupart des personnes ayant souffert de la maladie se rétablissent rapidement. Mais les problèmes potentiellement durables du SRAS-CoV-2 rendent encore plus important la réduction de la propagation du virus en respectant les mesures de prévention, notamment le port de masques, le lavage des mains et la distanciation sociale. Il est conseillé d'éviter les rassemblements et de veiller à aérer les endroits clos. Un petit pull supplémentaire est également recommandé en hiver(18).

4. L'impact de la COVID-19 sur les personnes âgées

✓ Vie et mort

Vie et mort : bien que tous les groupes d'âge soient à risque de contracter le COVID-19, les personnes âgées sont beaucoup plus susceptibles de mourir ou de souffrir d'une maladie grave due à une infection, car le taux de mortalité au-dessus de 80 ans est cinq fois supérieur à la moyenne. On estime que 66% des personnes de 70 ans et plus ont déjà au moins une maladie qui les rend plus vulnérables aux effets graves du COVID-19(19).

La maltraitance des personnes âgées a augmenté Selon les estimations obtenues avant la pandémie de COVID-19, une personne âgée sur six a été victime de maltraitance en 2017. Surtout pour les partenaires intimes, les conditions d'emprisonnement aggravent la situation. Bien qu'il n'y ait pas de données ventilées par âge,

✓ Violences, négligences et maltraitance

Le phénomène de la maltraitance des personnes âgées a pris de l'ampleur et d'après les estimations obtenues avant la pandémie de COVID-19, une personne âgée sur six était victime de maltraitance. Depuis le début de la pandémie, le nombre de signalements indique une augmentation des violences faites aux femmes, en particulier par des partenaires intimes, une situation encore aggravée par les conditions de confinement. Bien qu'il n'existe pas de données ventilées par âge, les réponses politiques doivent tenir compte des nécessités et des droits des personnes âgées, en particulier des femmes âgées, dont la dépendance à l'égard des membres de la famille pour leur survie et leurs soins quotidiens les rend particulièrement vulnérables à la maltraitance. Les mesures visant à limiter les déplacements peuvent se solder par une augmentation de la violence à l'égard des personnes âgées et de tous les types de

maltraitance – physique, émotionnelle, financière – ainsi que de la négligence. À cause de la pandémie, d’abondantes victimes âgées se retrouvent livrées à leur sort, privées d’aide et sans accès aux services(19).

➤ **Vulnérabilité et négligence**

Certaines personnes âgées sont actuellement confrontées à des vulnérabilités additionnelles. La propagation de la COVID-19 dans les maisons de retraite et les établissements de soins à un effet dévastateur sur les vies des personnes âgées, avec des rapports bouleversants indiquant des cas de négligence ou de mauvais traitements. Les personnes âgées qui sont mises en quarantaine ou qui sont confinées avec des membres de leur famille ou les personnes qui s’occupent d’elles peuvent également être confrontées à des risques plus élevés de violence, de maltraitance et de négligence. Les personnes âgées vivant dans des conditions précaires – comme dans les camps de réfugiés, les établissements informels et les prisons – sont particulièrement exposées, en raison de la surpopulation, de l’accès limité aux services de santé, à l’eau et aux installations sanitaires, ainsi que des difficultés potentielles d’accès à l’aide et au soutien humanitaires. En outre, les personnes âgées font souvent partie de celles et ceux qui s’occupent des autres dans le cadre de la lutte contre l’épidémie, ce qui augmente leur risque d’exposition au virus. C’est particulièrement le cas des personnes âgées, en grande majorité des femmes, qui s’occupent à domicile d’autres personnes âgées, notamment dans des contextes où les systèmes de santé et l’offre de soins de longue durée laissent à désirer.

✓ **Bien-être économique et social**

Le SRAS-CoV-2 ne menace pas seulement les vies et la sécurité des personnes âgées, il compromet également leurs réseaux sociaux, leur accès aux services de santé, leur emploi et leur pension. Les personnes qui reçoivent normalement des soins à domicile ou dans la communauté – comme les femmes de plus de 80 ans qui sont plus de deux fois plus susceptibles de vivre seules que les hommes – risquent d’être affectés de manière disproportionnée par les mesures d’éloignement physique. Des durées d’isolement prolongées pourraient avoir de graves conséquences sur la santé mentale des personnes âgées, d’autant qu’elles sont moins susceptibles que les autres d’être incluses numériquement. Les répercussions sur les revenus et le chômage des personnes âgées seront également considérables étant donné que, au niveau mondial, la part des personnes âgées dans la population active a augmenté de près de 10 % au cours des trois dernières décennies (19).

5. Traitements médicamenteux spécifiques contre le COVID-19 chez les personnes âgées

Il n'existe pas de traitement efficace ou de cure spécifique contre le COVID-19 reconnu par l'OMS. Ainsi, la gestion de la COVID-19 se fait par les soins de soutien, qui comprennent le soulagement des symptômes, l'hydratation, l'oxygénothérapie au besoin, et des médicaments ou des dispositifs pour soutenir d'autres organes vitaux affectés.

La plupart des cas de COVID-19 sont légers. Dans ces cas, les soins de soutien comprennent des médicaments tels que le paracétamol ou les AINS pour soulager les symptômes (fièvre, douleurs musculaires, toux, Une diarrhée ou des vomissements), un apport adéquat en liquides et le repos. Une bonne hygiène personnelle et une alimentation saine sont également recommandées.

Les cas atteints plus sévèrement peuvent nécessiter une hospitalisation. Chez les personnes ayant de faibles niveaux d'oxygène, l'OMS recommande l'utilisation combinée de la dexaméthasone et du Tocilizumab, pour leur effet favorable sur la mortalité. Une ventilation non invasive et, finalement, une admission dans une unité de soins intensifs pour une ventilation mécanique peut s'avérer nécessaires pour soutenir la respiration. Les avantages de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) sont en cours d'étude pour traiter l'insuffisance respiratoire.

Plusieurs traitements médicamenteux expérimentaux sont activement étudiés dans le cadre d'essais cliniques. D'autres ont été jugés prometteurs au début de la pandémie, comme l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir, mais des recherches ultérieures ont révélé qu'ils sont inefficaces, voire nocifs. Ces controverses scientifiques furent parfois fortement médiatisées, notamment la controverse sur l'usage de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19. Malgré les recherches en cours, il n'y a toujours pas suffisamment de preuves de haute qualité pour recommander un traitement dit précoce, deux thérapies à base d'anticorps monoclonaux sont disponibles pour une utilisation précoce dans les cas à risque élevé d'évolution vers une maladie grave(20).

6. Solutions et Recommandations

- S'assurer que les décisions médicales sont prises sur la base d'évaluations cliniques personnalisées, de besoins médicaux, de normes éthiques et des meilleures preuves scientifiques.

- Prendre des mesures urgentes pour prioriser le dépistage des personnes vulnérables en milieu fermé dans les zones où la transmission se poursuit, y compris les personnes âgées dans les établissements de soins de longue durée.
- Assurer la fourniture continue de services de soins adéquats pour les personnes âgées, tels que les services de santé mentale, les soins palliatifs et les soins aux personnes âgées, en particulier en soutenant les travailleurs de soins non rémunérés qui fournissent des soins à domicile et dans la communauté, et les travailleurs sociaux rémunérés qui fournissent des soins à domicile ou soins institutionnels.
- S'assurer que les cas de COVID-19 ou les décès survenant dans les établissements de soins soient signalés et améliorer la surveillance de la situation dans les établissements d'hébergement.
- Renforcer les services de prévention et de protection des personnes âgées, en particulier des femmes âgées, contre toute forme de violence et de maltraitance, tels que la violence domestique et les négligences.
- S'assurer que les politiques relatives aux visites dans les établissements d'hébergement, les hôpitaux et les hospices traduisent le souci de parvenir à un équilibre entre la nécessité de protéger les autres et le fait que les résidents ont besoin de voir leurs familles et d'avoir des rapports sociaux.
- S'assurer que les plans et les stratégies d'urgence tiennent compte des risques élevés auxquels sont exposés les réfugiés, les migrants et les déplacés qui sont des personnes âgées et leur permettent d'avoir accès aux traitements et aux soins de santé (19).

7. Statistique du COVID-19 chez les personnes âgées

7.1. Sexe

200 patients ont été hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelmadu 18/04/2021 jusqu'à 18/05/2021 dont 63 femmes (31.5 %) et 137 hommes (67.5%) soit un ratio une moyenne d'âge était de 72.5 ans avec des âges extrêmes entre 55 et 90 ans.

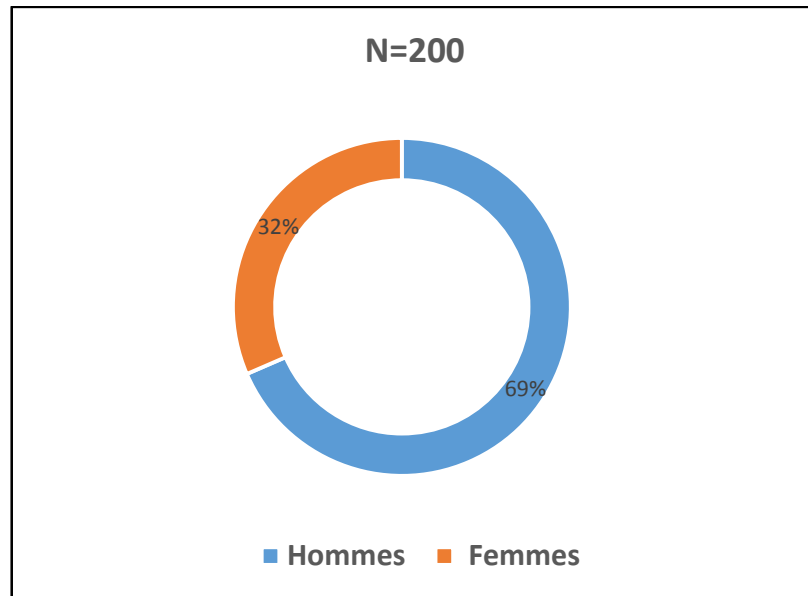


Figure 16. Préparation des cas COVID-19 selon le sexe hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelmau 11/05/2021.

7.2. Âge

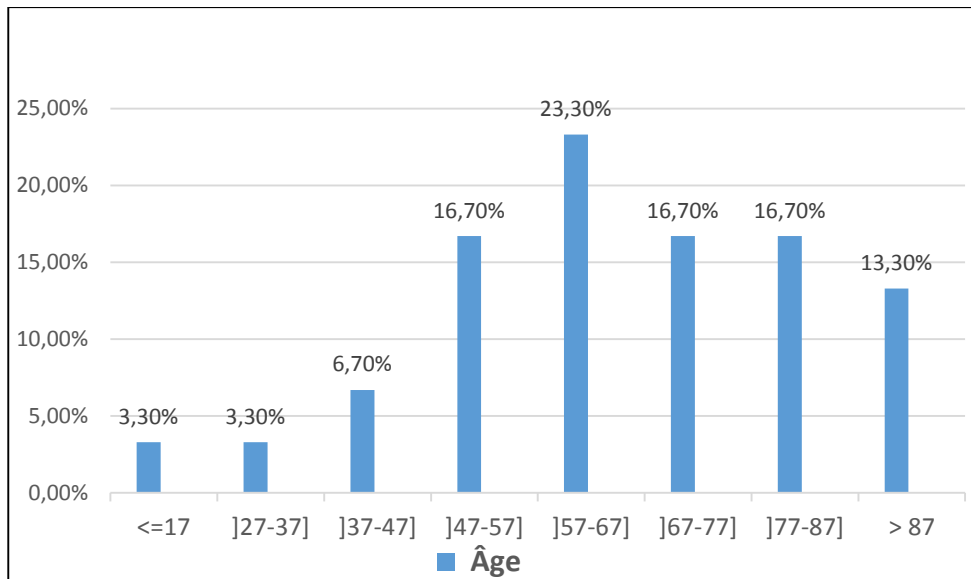


Figure 17. Répartition des Cas confirmés Covid-19 par tranche d'âgesexe en hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma au 11/05/2021

7.3 Décès

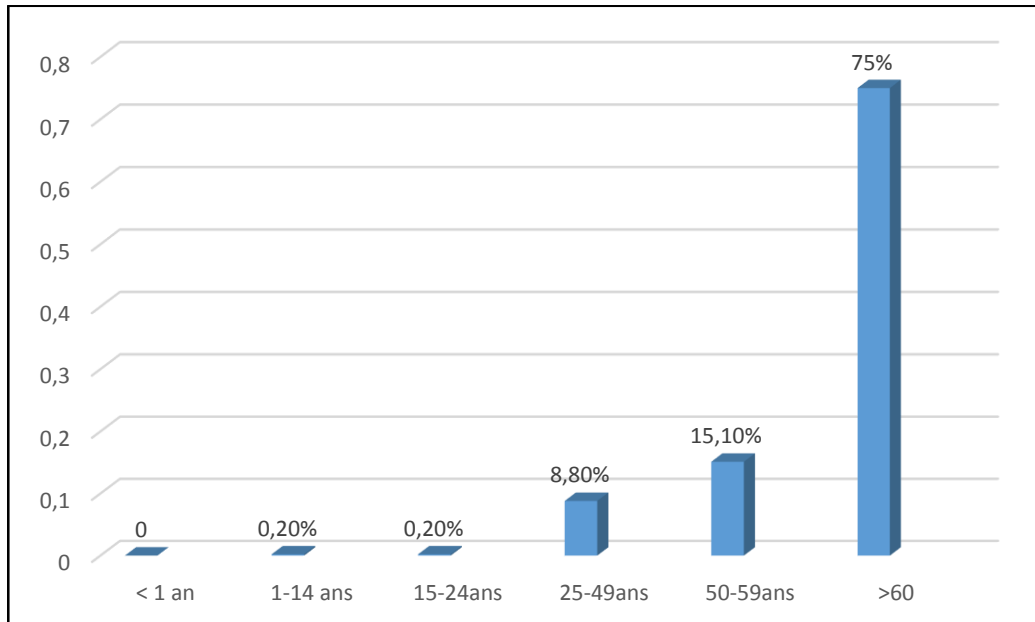


Figure 18. Répartition des Cas de décès Covid-19 par tranche d'âge en hospitalisés Complexe mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma au 11/05/2021

7.4 Comorbidités chez les personnes âgées

Tous les patients ont été hospitalisés pour des formes modérées à sévères, En plus de l'âge avancé, les comorbidités chez les personnes âgées retrouvées sont l'HTA chez 63,04% de malades, suivi du diabète avec 55,43%, et asthme bronchique 38,04%, et BPCO 38,04%, et cancer,13%, et pathologies cardiovasculaires 07,60%, et d'Alzheimer 07,60%.

Tableau 1 : Répartition des Comorbidités des cas COVID 19

Comorbidités	Nombre de patient	Pourcentage
Hypertension artérielle	58	63,04%
Diabète	51	55,43%
Asthme bronchique	35	38,04%
BPCO	24	38,04%
Cancer	13	14,13%
Pathologies cardiovasculaires	07	07,60%
d'Alzheimer	07	07,60%

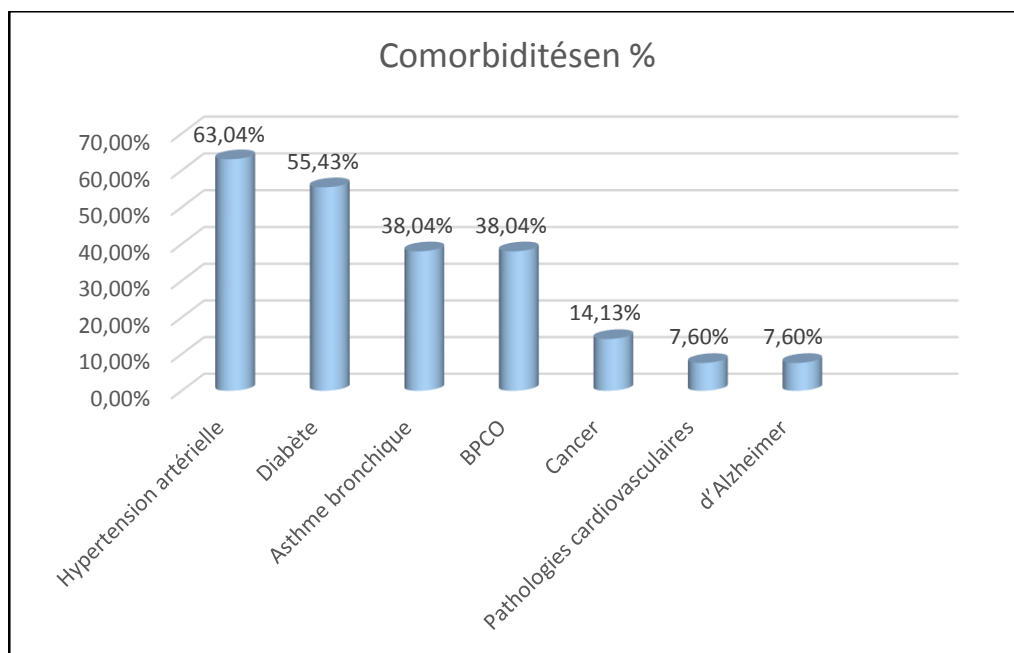


Figure 19. Répartition des Comorbidités des cas COVID 19chez les personnes âgées

7.5 Caractéristiques cliniques et biologiques chez les personnes âgées

La symptomatologie d'appel était Toux sèche dans 70.76%, Fièvre dans 66.15%, Asthénie dans 29.23%, Dyspnée 80%, de la diarrhée dans 26.15%, nausée et vomissements dans. Ont été observés moins fréquemment des douleurs thoraciques, céphalées, expectoration, douleurs abdominales, anosmies et agueusies dans des cas lorsqu'elles sont recherchées

Tableau2 .Signes cliniques

Signes cliniques	Nombres	Pourcentage
Toux sèche	46	70.76%
Fièvre	43	66.15%
Asthénie	19	29.23%
Dyspnée	17	26.15%
Diarrhée	17	26.15%
Anosmie/Agueusie	14	21.53%
Myalgies/Courbatures	12	18.46%
Douleur thoracique	8	12.30%
Douleur abdominale	7	10.76%
Nausée/Vomissement	7	10.76%
Céphalée	6	9.23%
Toux productive	3	4.61%
Irritation pharyngée	2	3.07%
Hémoptysies	1	1.53%

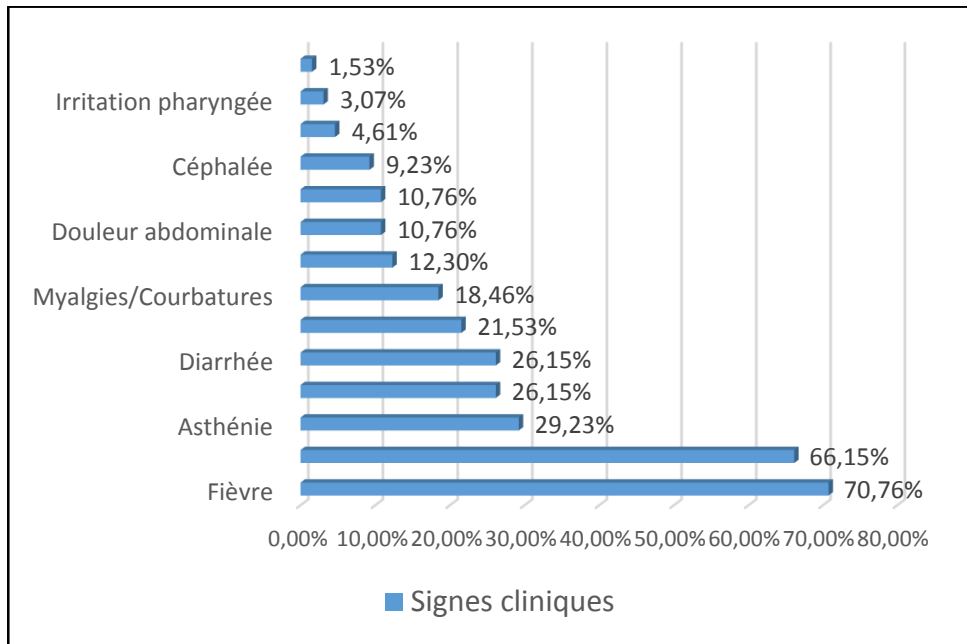


Figure 20. Répartition des cas Covid-19 selon les signes cliniques

Tableau 3 : Répartition du bilan biologique

Signes biologiques	Nombre	Pourcentage
Lymphocytes \leq 1500/mm ³	93	78,15%
Leucocytes \geq 10,000/mm ³	107	89,91%
Plaquettes < 150.000/mm ³	22	18,48%
CRP > 100	111	93,27%
D-Dimères > 1000 μ g/L	114	96,79%
Urémie > 0,50 g/L	114	96,79%
Créatininémie > 15 mg/L	60	50,42%
Glycémie > 2, 50 G/l	41	34,45%

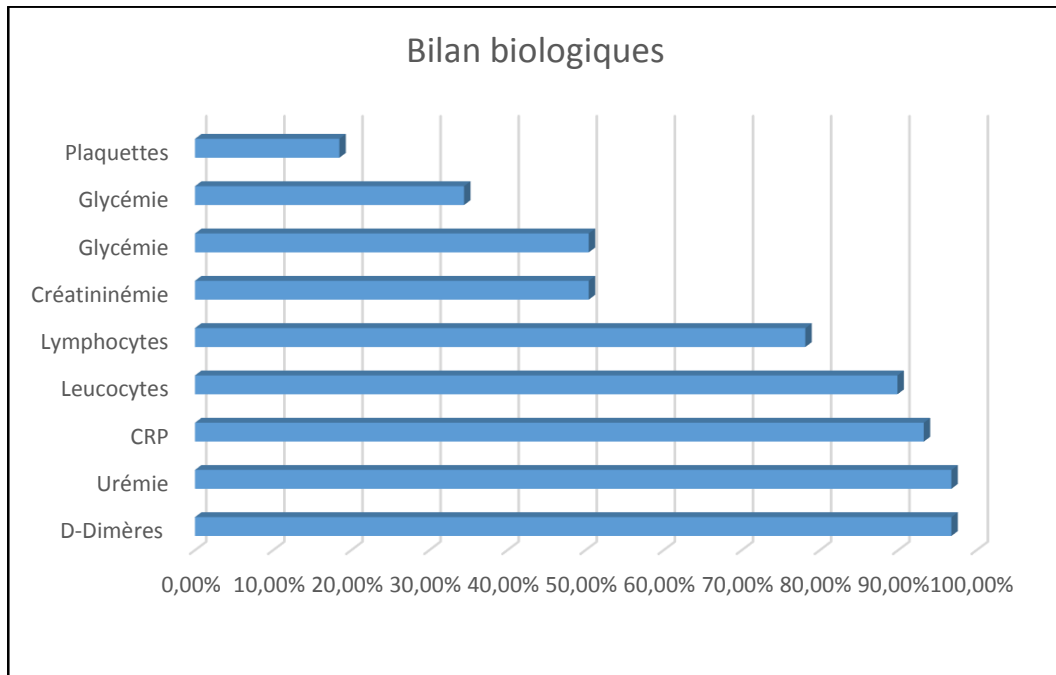
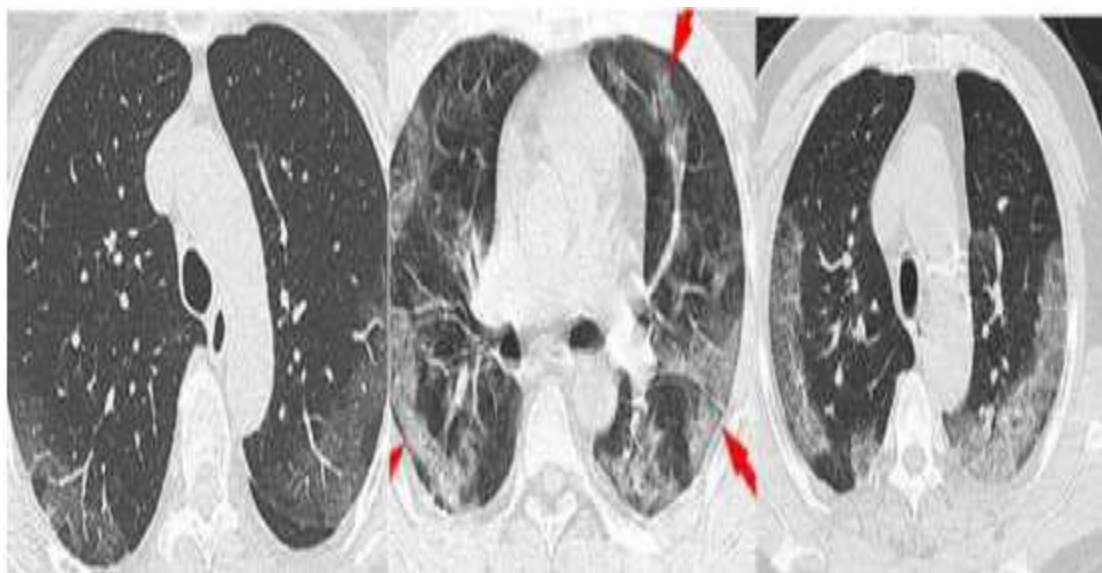


Figure 21: Répartition du bilan biologique

Tous les patients ont bénéficié d'une TDM thoracique low-dose sans injection de produit ; 25% avaient des lésions évocatrices légères de moins de 25% de la surface pulmonaire, tous âgés de plus de 65 ans avec ou sans comorbidités. 50% avaient des lésions radiologiques moyennes entre 25 et 50% de la surface pulmonaires et 25% avaient des lésions étendues de plus de 50% de la surface pulmonaire.



Atteinte légère

Atteinte modérée

Atteinte sévère

Figure 22. Images TDM thoracique low-dose (Djidjik R et al. 2020).

7.6 Traitement médicamenteux

Durée d'hospitalisation : $10.5j \pm 8.5$ avec une médiane de 7 jours

- Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux à base d'antibiotiques (Céphalosporine de 3^e génération et un macrolide) · 18 patients ont reçu de l'hydroxy chloroquine, un patient a bénéficié le Lopinavir car il y avait une contrindication à l'hydroxy chloroquine.
- Oxygénothérapie.
- L'oxygène a été administré par voie nasale chez tous les patients.
- Une ventilation non invasive a été indiquée chez 3 malades (10%).
- La ventilation mécanique a été initiée souvent après la ventilation non invasive chez 13 patients (57%).

7.7 Les complications

Deux Types de complication ont été observés :

- Celles liées au traitement : nausées / vomissements, psychose, déshydratation.
- Celles liées à la maladie : accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie d'un membre, décompensation d'une cirrhose, hémorragie digestive, acidocétose diabétique

CHAPITRE 3

***COVID-19 et diabètes, études épidémiologique
dans la w.de Guelma***

1. Mécanismes liant diabète et COVID-19

Le risque accru des cas diabétiques d'évoluer vers une plus grande sévérité du COVID-19 est probablement d'origine multifactorielle. A côté des caractéristiques intrinsèques du diabète, d'autres mécanismes plus spécifiques à l'infection liée au SARS-CoV-2 expliquent cette évolution péjorative. (21)

1.1. Mécanismes liés aux caractéristiques générales du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est associé, dans plus de 80 %, des cas à un excès pondéral à disposition abdominale, voire à une obésité franche. L'IMC est indépendamment associé avec la sévérité de la COVID-19 en analyse multivariée.

L'obésité altère les performances ventilatoires, ce qui est particulièrement préjudiciable chez les cas COVID-19 avec atteinte pulmonaire sévère. Les patients obèses avec syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAHOS) sont plus à risque d'avoir une issue défavorable en cas de COVID-19. Outre le diabète, l'obésité est souvent associée à d'autres pathologies telles que l'hypertension artérielle ou des maladies cardiovasculaires. L'hypertension artérielle augmente le risque de présenter une SARS-CoV-2 sévère et l'implication du système rénine-angiotensine est souvent avancée, même si elle est encore discutée. L'adiposité favorise également la survenue de maladies athéromateuses et d'insuffisance cardiaque et il a été démontré que les patients avec pathologies cardiovasculaires préalables ont plus de risque d'évoluer vers un état critique ou fatal en cas d'infection par SARS-CoV-2. Au niveau mécanistique, le caractère pro-inflammatoire du tissu adipeux intra-abdominal jouerait un rôle important dans la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2 observé chez le sujet obèse.

Comme souligné ci-dessus, les sujets diabétiques sont à risque accru d'infection en raison d'anomalies de leur immunité innée et de leur immunité humorale et cellulaire. Bien que les mécanismes qui lient le diabète et les troubles de l'immunité sont probablement multiples et complexes, nombreuses études soulignent le rôle déterminant de la sévérité de l'hyperglycémie, basée sur la mesure de l'HbA1C.

Le phénomène de glycation inhibe la sécrétion d'interleukine-10 (IL-10) et de facteur de nécrose tumorale (TNF- α) à partir des lymphocytes et des macrophages. On observe, également, des troubles de la phagocytose et de la chimiotaxie des neutrophiles. La glycation

peut également altérer l'immunité cellulaire en annulant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe un sur les cellules myéloïdes.

Le délai d'activation des cellules TH1 qui modulent l'immunité cellulaire est retardé. Enfin, la glycation des immunoglobulines peut, également, entraver l'efficacité de l'immunité humorale.

En outre, la fréquence élevée de diabète observée dans les cas sévères COVID-19 pourrait également refléter la haute prévalence du DT2 chez les sujets âgés. De plus, le diabète chez les sujets âgés est associé aux maladies cardiovasculaires, qui pourraient, elles-mêmes, expliquer l'évolution défavorable du SARS-CoV-2 chez les patients diabétiques. (21)

1.2. Liés à des mécanismes spécifiques

Pour pénétrer au sein des cellules cibles, le SARS-CoV-2 emprunte une voie endocrine qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression sanguine, du métabolisme et de l'inflammation. En effet, le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), enzyme exprimée au niveau de différents tissus (pancréas, rein, tissus insulinosensibles) et qui dégrade l'angiotensine.

Il en est de même en angiotensine, ceci engendrant des effets protecteurs, notamment au niveau des reins et des poumons. De plus, ACE2 occupe, probablement, un rôle important dans l'homéostasie glucidique et différents éléments indiquent qu'il possède, également, un rôle protecteur dans le diabète. L'infection par le COVID-19 induirait une réduction de l'expression membranaire d'ACE2, engendrant une diminution de la sécrétion d'insuline et une aggravation de l'insulinorésistance.

Une atteinte directe de la cellule B est renforcée par les cas rapportés d'acidocétose sévère à l'admission à l'hôpital chez des patients COVID-19. Une autre observation, fréquemment relevée, est l'élévation majeure des besoins en insuline au cours des évolutions sévères de la COVID-19 chez les patients diabétiques. L'augmentation de la résistance à l'insuline impliquée dans ce phénomène semble disproportionnée comparée à des situations critiques analogues causées par d'autres conditions pathologiques, ce qui renforce encore l'hypothèse d'une action spécifique délétère du SARS-CoV-2 sur les tissus insulinosensibles.

Finalement, les anomalies rapportées ci-dessus suggèrent, également, que le diabète constituerait pas seulement un risque pour développer une forme sévère de COVID-19, mais aussi que l'infection pourrait, elle-même, induire de nouveaux cas de diabète.

Un second mécanisme potentiel qui pourrait expliquer le lien SARS-CoV-2 et diabète implique la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), qui constitue une cible pharmacologique courante dans le traitement du DT2. L'enzyme DPP-4 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée de façon ubiquitaire et a été reconnue comme un récepteur fonctionnel pour le coronavirus impliqué dans le MERS-CoV. Il reste à démontrer si ce mécanisme s'applique au COVID-19 et si le traitement par inhibiteur de la DPP-4, largement utilisé en clinique, influence le déroulement de l'infection. (21). Les différents mécanismes reliant diabète et COVID-19 sont résumés dans la Figure :

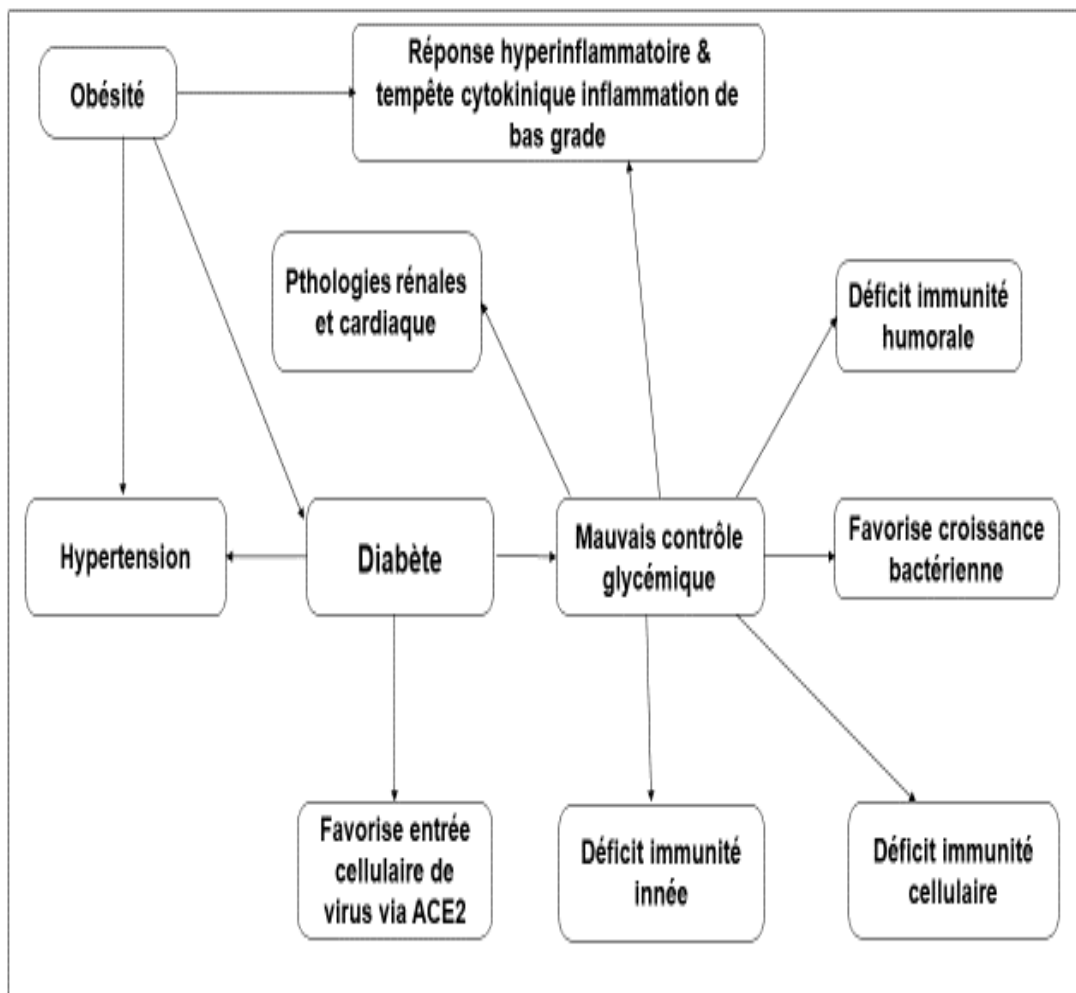


Figure 23 : Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre le diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19 (lignes en pointillées : effets indirects liés au diabète et au mauvais contrôle glycémique). (Paquot. N, 2020).

2. Pourquoi les diabétique 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 cas 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 proinflammatoire et pro-coagulant avec production excessive de cytokines notamment l'interleukine-6, ce qui prédispose les patients diabétiques au choc cytokinique de l'infection SARS-CoV-2.

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 coeur, 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 antiinflammatoires, antioxydants et vasodilatateurs contrecarrant les conséquences proinflammatoires de l'angiotensine 2 [Figure24] protégeant ainsi les poumons contre le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lors de l'infection SARS-CoV-2. 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 SARSCoV-2 entraîne également une down régulation de l'ACE2 [Figure25]. 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 réduction 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 cas diabétiques à l'infection COVID-19.

Par autre part, l'expression de l'ACE2 par les cellules β 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(11).

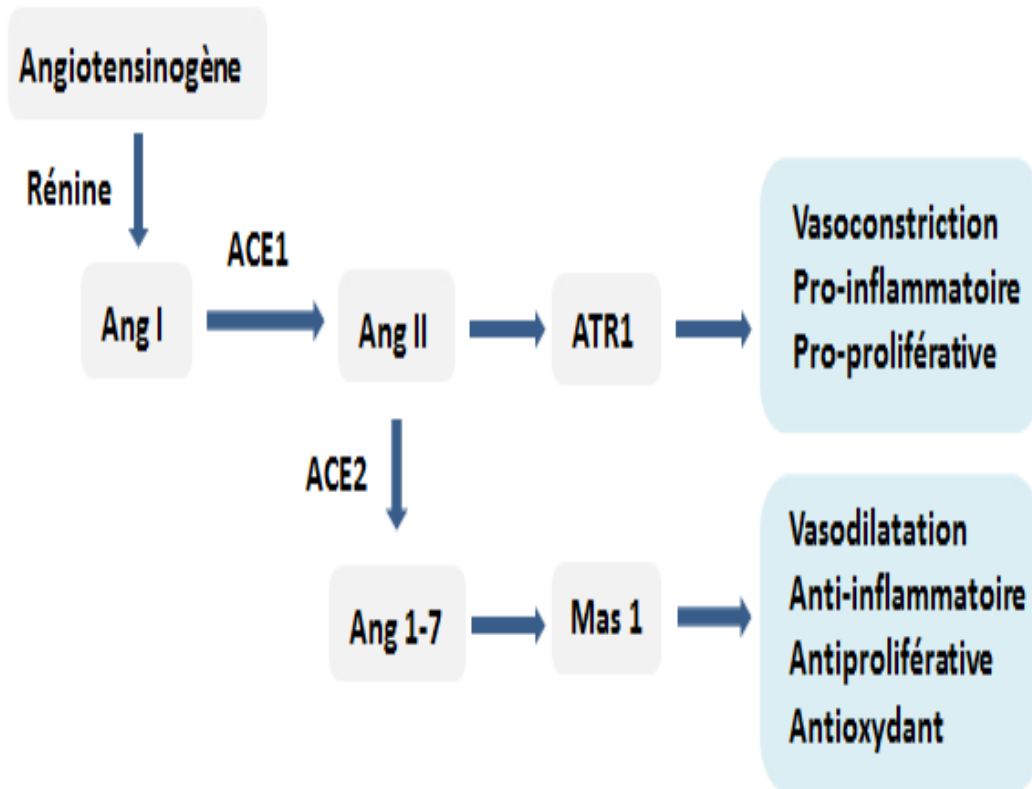


Figure 24 : Action de l’ACE2 sur la dégradation de l’Angiotensine II en Angiotensine 1-7 qui a des effets favorables par action sur le récepteur Mas1. (Abid. L et al, 2020).

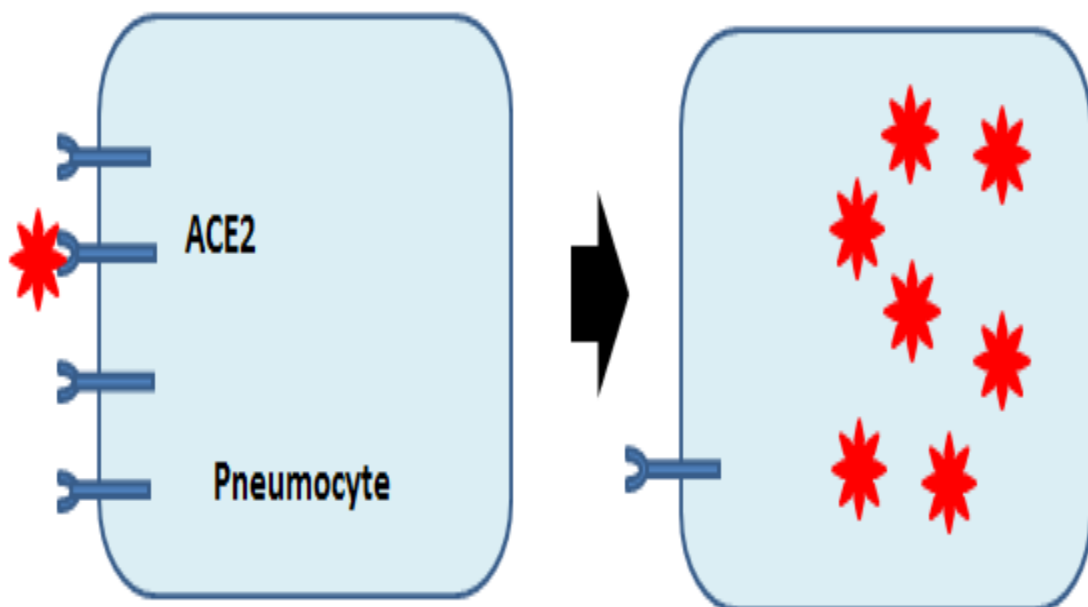


Figure 25: Fixation du SARS-CoV-2 sur ACE2 permettant l’entrée et la multiplication de SARSCoV-2 et down régulation de l’expression de l’ACE2. (Abid. L et al, 2020).

3. Les symptômes de l'infection Covid-19 chez les diabétiques

Les symptômes de la Covid-19 chez les diabétiques sont les mêmes que chez les non diabétiques. La personne présente ainsi des signes "classiques" d'une infection à la Covid-19:

- Difficultés respiratoires (toux, essoufflements...).
- Fièvre ou sensation de fièvre.
- Maux de gorge.
- Courbatures.
- Fatigue.
- Problèmes digestifs.

Cependant, le symptôme propre aux diabétiques qui peut alerter est le constat d'un déséquilibre accru du diabète: Il peut être le signe d'une infection à la Covid-19, mais aussi à d'autres infections, précise le diabétologue. "L'hyperglycémie est un facteur pronostique dans certaines infections, et ce même chez les gens non-diabétiques(22).

4. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) :(connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production d'insuline insuffisante.

Les patients DT1 nécessitent une monitoring glycémique intensif en raison du risque de décompensation acido-cétosique élevé. L'augmentation de la prévalence d'ACD sévère chez les cas DT1 s'expliquerait, en partie, par un retard de la prise en charge hospitalière. Dès lors, il est nécessaire d'informer les patients quant à ce risque d'ACD en cas de COVID-19 ;(ré-) éducation par rapport aux symptômes typiques de l'ACD, recherche des corps cétoniques (dans le sang ou les urines), mesures immédiates à prendre face à cette situation, contact urgent avec un professionnel spécialisé ; toutes ces actions constituent un ensemble déterminant pour limiter le risque d'ACD dans ces circonstances particulières(21).

5. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) : (appelé jadis diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique.

Tout d'abord, les patients DT2 sont à très-élevé risque cardiovasculaire et l'infection par le SARS-CoV-2 peut précipiter un événement aigu, tel qu'un infarctus du myocarde, des arythmies ou encore une décompensation cardiaque.

À l'admission à l'hôpital, ces patients doivent bénéficier d'une évaluation en termes de facteurs de risque cardiométabolique. L'utilisation de biomarqueurs (CRP hautement sensible, D-dimères, BNP/NT-proBNP, troponine, cytokines inflammatoires) pourrait se révéler utile, mais ne fait pas, à l'heure actuelle, l'objet d'un consensus. Le contrôle de la pression artérielle est déterminant. Comme mentionné ci-dessus, l'utilisation des médicaments de la classe des IEC et des sartans doit être favorisée, et des données récentes indiquent même un bénéfice potentiel de ces traitements chez des cas diabétiques COVID-19.

Un contrôle glycémique optimal représente un objectif important dans la prise en charge de ces patients. Le choix du traitement du patient DT2 s'est considérablement étoffé ces dernières années et des nouvelles recommandations ont été proposées. Néanmoins, l'infection par le COVID-19 impose certaines considérations spécifiques (21).

6. COVID-19 et diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un diabète qui survient chez les femmes enceintes et qui est provoqué par la grossesse. Il n'y a pas plus de risque de faire une forme grave de la COVID-19 lié au diabète gestationnel. Ce dernier intervient chez des patients jeunes donc le danger est plutôt modéré. Il existe des infections virales qui sont graves, mais la COVID-19 ne semble pas.

7. 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 haute comparativement aux diabétiques bien contrôlés. 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 cas qui avaient une HbA1c > 10 % avaient la mortalité la plus élevée. Le bon contrôle du diabète permet d'améliorer le pronostic de l'infection SARS-CoV-2.

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-2. Finalement, la corrélation entre l'équilibre glycémique et le pronostic de l'infection COVID-19. Finalement, la corrélation entre l'équilibre glycémique et le pronostic de l'infection COVID-19. Est bidirectionnelle (11).

8. Complications propres à la physiologie du diabète lors d'épisodes infectieux

En plus de l'agent pathogène en lui-même, les patients diabétiques sont exposés à des complications propres à la physiopathologie du diabète lors d'épisodes infectieux.

- **Les hormones de stress**

En effet, la sécrétion des hormones de stress (aussi appelées hormones de contre-régulation cortisol, adrénaline et glucagon principalement) qui ont un effet opposé à celui de l'insuline favorise le contexte hyperglycémique.

- **Le coma acidocétosique**

D'autre part, bien que le coma acidocétosique concerne dans 85 % le diabète de type 1, il représente également 15 % de diabète de type 2, principalement dans un contexte d'infection sévère (étiologie démontrée dans 35 % des cas d'acidocétose chez le diabète de type 2).

- **Autres complications aiguës**

Les autres complications aiguës liées à une surinfection et à un contexte hyperglycémique peuvent également se manifester par un coma hyperosmolaire ou une acidose lactique (24).

9. Prise en charge des patients diabétique atteints de COVID-19

Les diabétiques atteints du COVID-19 nécessitent une attention particulière d'une part concernant le traitement antidiabétique afin d'améliorer l'équilibre glycémique et d'éviter les effets secondaires des traitements dans ce contexte et d'autre part les précautions à prendre concernant le traitement spécifique. Pour traiter une infection COVID-19.

9.1 Traitement antidiabétique

- L'équilibre glycémique doit être optimal avec des objectifs glycémiques entre 72 et 180 mg/dL (4-10 mmol/L). Pour les personnes âgées ou fragiles la limite inférieure recommandée est de 90 mg/dL (5 mmol/L).

- Les diabétiques de type 1(DT1) ont à risque de décompensation cétonique et nécessitent de ce fait un renforcement de l'autosurveillance glycémique avec recherche de corps cétoniques et adaptation du traitement insulinique.
- Les diabétiques de type 2(DT2) peuvent nécessiter des ajustements de leur traitement antidiabétique voir un arrêt de certains médicaments dans les situations sévères avec mise sous insuline.
- Faire attention à la balance potassique chez les patients traités par insuline, car la SARS-CoV-2prédispose 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 d'initiale 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 entrainer une phosphorylation de l'ACE2, changeant 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 lesdiabétiques atteints de Covid-19 vu leurspropriétés antiinflammatoires.
- Les bloqueurs du système rénineangiotensine à savoir les inhibiteurs del'enzyme de conversion et lesantagonistes des récepteurs del'angiotensine 2 fréquemment utiliséschez le diabétique entraînent unesurexpression de l'ACE2 ce qui peutfavoriser l'entrée cellulaire du SARSCoV-2. Pourtant les effetsantiinflammatoires protecteurs del'activation des récepteurs Mas1 parl'ACE2 sont prédominants ce qui laissesupposer que l'utilisation des bloqueursdu système rénine angiotensine auraitplutôt des effets bénéfiques. Donc en l'absence de contre-indications, ilspeuvent être maintenus.
- Les statines, outre leur effet sur leslipides et le risque cardiovasculaire, ont des effets antiinflammatoires pléiotropesen partie par une augmentation del'expression de l'ACE2. Ils semblentactif un effet bénéfique, et peuventdonc être maintenus en

l'absence d'augmentation des enzymes hépatiques ou musculaires parfois rapportée dans l'infection COVID-19(11).

9.2 Traitement spécifique de l'infection COVID-19

- Chloroquine/Hydroxychloroquine : Ces deux antipaludéens ont des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antivirales qui sont à la base de leur emploi 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 libération de l'insuline ou une diminution de sa 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 hypoglycémiants 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 cas 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 l'équilibre du diabète.
- Le risque thrombotique est augmenté par l'infection COVID-19 et par le diabète, un traitement anticoagulant approprié est donc recommandé(11).

10. 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, le port du masque, 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 nécessité 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 aux situations urgentes ou particulières(11).

11. Statistique du COVID-19 chez diabète

Entre le 1er Avril et le 31 octobre 2020, 4537 patients ont été hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen. Nous avons recensé 390 diabétiques. Nous avons pu contacter 164 patients. Après exclusion d'un diabète gestationnel, nous avons retenu 163 patients (106 hommes et 57 femmes) .163 patients évaluables(23).

-15 décédés

-148 guéris

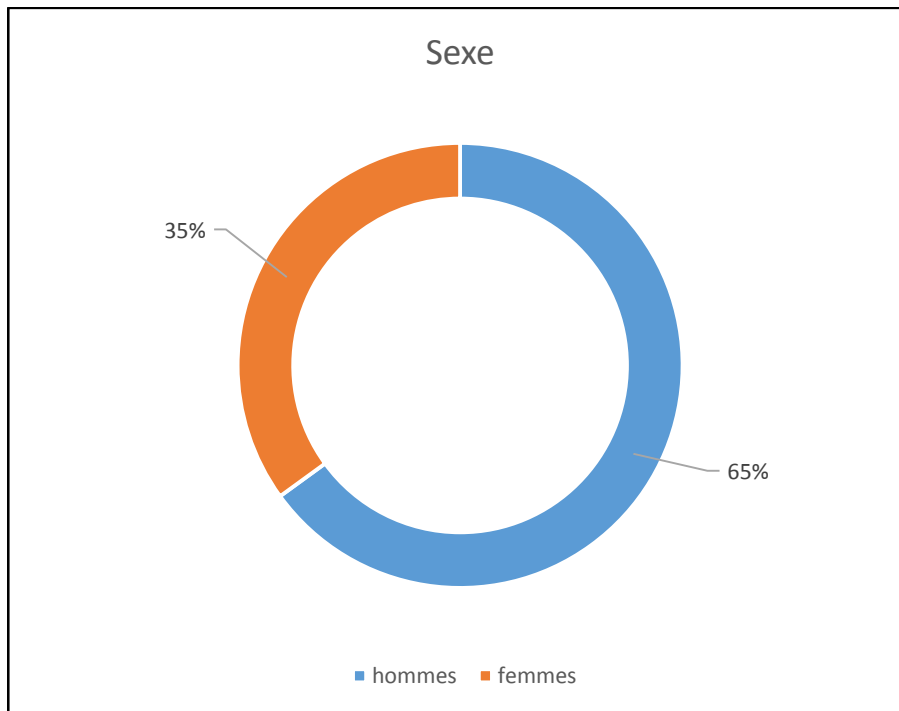


Figure26. Préparation des cas COVID-19 selon le sexe hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen au 31 octobre 2020.

Les caractéristiques générales des patients par rapport à l'état du diabète figurent dans le tableau 1. L'âge moyen est de 63 ans. Le type 2 est retrouvé chez 143 patients (96%). La durée moyenne de l'évolution du diabète est de 9 ans. Le diabète était « découvert » chez 14 patients (8,6%). Concernant les facteurs de risque vasculaire associés, on retrouve une hypertension artérielle dans 52% des cas, une dyslipidémie dans 26%, et une obésité dans 38% des cas. Le tabagisme actif est retrouvé dans 4% et l'antécédent de tabagisme sevré dans 25%.

Les complications microvasculaires associées sont retrouvées globalement dans 25% incluant la rétinopathie dans 23%, dont 12% des rétinopathies ayant nécessité une électrocoagulation au laser. La neuropathie diabétique est retrouvée dans 14 % des cas.

Les complications macro vasculaires sont retrouvées globalement dans 18% incluant une coronaropathie dans 16%, un accident vasculaire cérébral dans 4%, une insuffisance cardiaque dans 7,5% et des antécédents de lésions du pied dans 3% des cas.

Tableau 4. Caractéristique cliniques des patients diabétiques.

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart type
Hommes /Femmes	163	106/57 (65/35)
Age (années)	159	63 ± 12 (33-93)
Diabète de Type 2	149	143 (96)
Diabète “découvert”	163	14 (8,6)
Durée du diabète (années)	142	9 ± 8
IMC (kg/m ²)	100	29 ± 5
Obésité	100	38 (38)
Antécédents Hypoglycémie	98	27 (27)
HTA	151	79 (52)
Dyslipidémie	150	40 (26)
Ancien fumeur sevré	146	36 (25)
Tabagisme actif	149	6 (4)
Complications microvasculaires	110	27 (25)
Rétinopathie	114	26 (23)
Rétinopathie sévère (Laser)	101	12 (12)
Neuropathie diabétique	91	10 (11)
Complications macrovasculaires	102	18 (18)
Coronaropathie	101	16 (16)
AVC	105	4 (4)
Insuffisance cardiaque	94	7 (7,5)
Antécédents d’ulcération du pied	88	3 (3)

- **Eléments cliniques et paracliniques de covid-19**

Les caractéristiques cliniques liée à la Covid-19 à l’admission figurent dans le tableaux.

Le délai entre l’apparition des symptômes de Covid-19 et l’hospitalisation est de 9 jours en moyenne.

La classification selon la sévérité à l’admission qui combine la saturation d’oxygène et l’extension radiologique met en évidence une atteinte légère dans 23 %, une atteinte modérée dans 42% et une atteinte sévère dans 35% des cas. La RT-PCR a été positive chez 68% des patients qui ont eu un prélèvement (n=129)

Tableau 5. Caractéristique cliniques liées à la Covid-19 à admission

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart
Délai Symptômes-Admission (jours)	126	9 ± 5
Symptômes	155	
Fièvre		102(65%)
Fatigue		121 (78%)
Toux		86 (48%)
Céphalées		55 (36%)
Dyspnée		121 (78%)
Rhinite		11 (7%)
Pharyngite		14 (9%)
Agueusie		40 (26%)
Anosmie		40 (26%)
Troubles digestifs		41 (26%)
Saturation en oxygène (SpO2 en %)	96	87 ± 10
Volume de l'atteinte pulmonaire (%)	96	47 ± 20

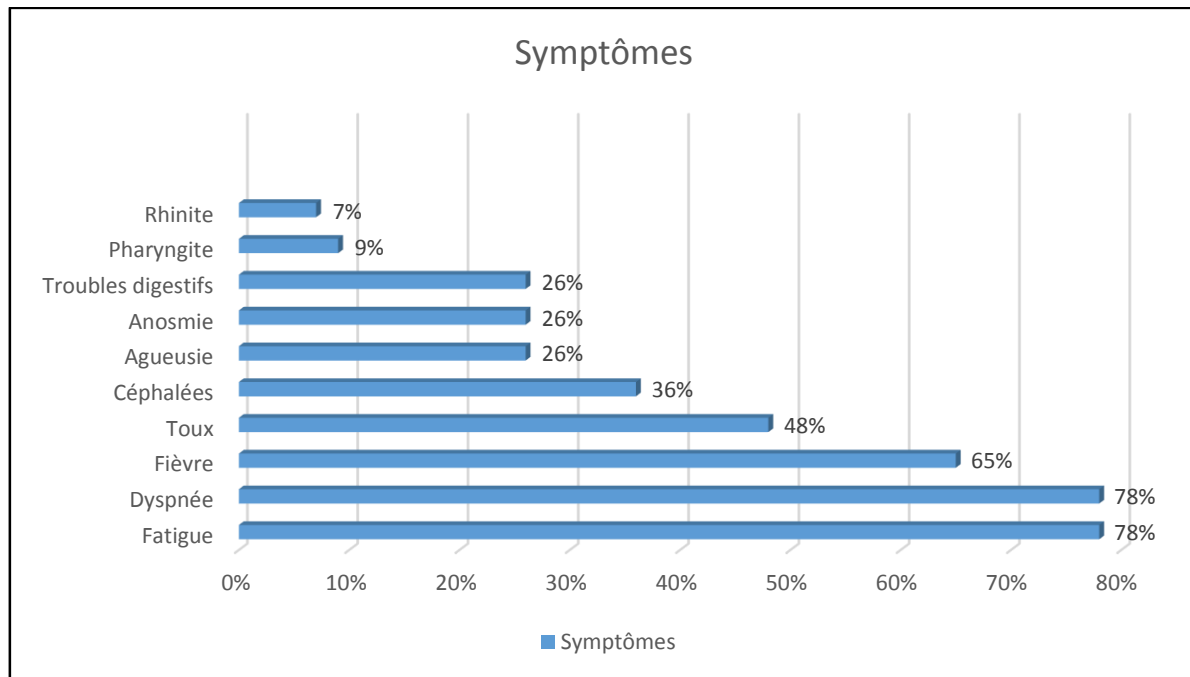


Figure 27. Caractéristiques cliniques liées à la Covid-19 à l'admission

Tableau 6. Caractéristiques biologiques liées à la Covid-19 à l'admission.

Variables	Données disponibles	Valeur avec écart type
Glycémie (g/l)	104	2,24 ± 1,11
HbA1c (%)	40	8 ± 2
DFG (CKD-EPI) (ml/min)	73	78 ± 30
ALAT (UI/l)	90	39 ± 37
ASAT(UI/l)	88	42 ± 27

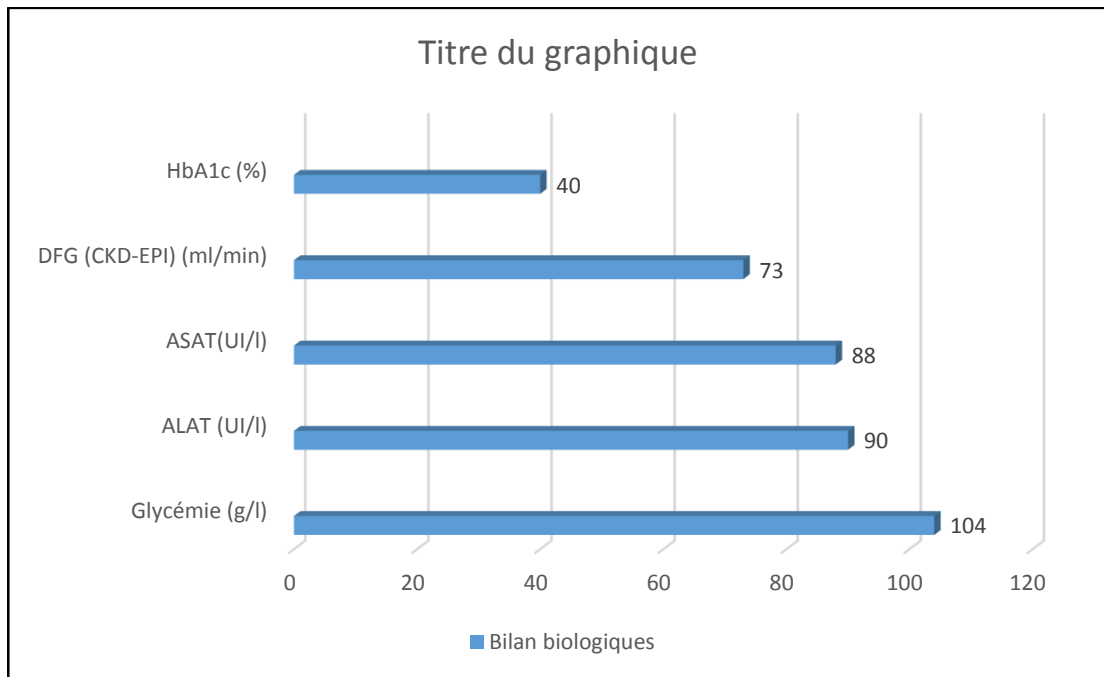


Figure28. Caractéristiques biologiques liées à la Covid-19 à l'admission.

Les traitements du diabète et des comorbidités figurent dans le tableau 2. Les traitements antidiabétiques comprennent la Metformine dans 73%, les sulfamides dans 37%, et l'insuline dans 38% des cas. Les traitements de l'hypertension artérielle comprennent les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) dans 28%, incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans 11%, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) dans 17%.

Les autres classes incluant les diurétiques thiazidiques dans 11,5%, les bêtabloquants dans 12% et les inhibiteurs calciques dans 8%. Les antiagrégants sont prescrits dans 18 % incluant aspirine dans 15% et clopidogrel dans 3%. Les hypolipémiants sont prescrits dans 20% des cas incluant les statines dans 16% et les fibrates dans 4%. Les herbes médicinales sont consommées dans 25% des cas.

Tableau 7. Traitement des patients diabétiques

Variables	Données disponibles	Effectif (%)
Metformine	146	107 (73)
Sulfamides	138	51 (37)
Insuline	139	53 (38)
Diurétiques thiazidiques	113	13 (11,5)
Bétabloquants	112	13 (12)
BSRA	114	32 (28)
ARA	114	19 (17)
IEC	114	13 (11)
Inhibiteurs calciques	108	9 (8)
Aspirine	112	17 (15)
Statines	112	16 (14)
Fibrates	111	4 (4)
Herbes médicinales	106	25 (24)

CHAPITRE 4

***COVID-19 et la grossesse, études épidémiologique
dans la w. de Guelma***

1. Pourquoi les femmes enceintes présentent-elles plus de risques d'être touchées par la COVID-19 ?

Au début de l'épidémie de COVID-19, les futures mamans figuraient dans la liste des populations les plus à risque. Elles ont ensuite été retirées de celle-ci car peu de données existaient sur l'impact de la pathologie sur les femmes enceintes ou les bébés à naître. Mais aujourd'hui, elles sont à nouveau considérées comme un public vulnérable. Et pour cause, elles peuvent développer des complications, en particulier au troisième trimestre de grossesse, qui peuvent entraîner une hospitalisation en réanimation.

Les futures mamans sont plus exposées à la SARS-CoV-2 car durant la grossesse le volume de sang augmente, le cœur est plus sollicité et le rythme cardiaque est plus élevé que d'habitude. Résultat : elles ont davantage besoin d'oxygène. En outre, leurs capacités vasculaires et respiratoires sont limitées. Lorsqu'elles prennent du poids, le thorax est compressé et le diaphragme remonte(24).

Les grossesses ne sont donc, pour la plupart, pas nécessairement plus à risque de contracter le virus que l'ensemble de la population. Néanmoins, puisqu'il est reconnu que leur système immunitaire est plus faible, elles doivent redoubler de vigilance afin d'éviter de contracter toutes formes de maladies.

De plus, comme dans les cas associés à la grippe, il peut s'avérer plus difficile de traiter les symptômes provoqués par la maladie, en particulier la fièvre et les troubles respiratoires. Effectivement, la prise de médicament est déconseillée à la grossesse et certains traitements pour les troubles respiratoires peuvent avoir un impact sur le bon déroulement de la grossesse. Les femmes enceintes atteintes d'une infection des voies respiratoires inférieures présentent souvent une évolution plus préoccupante par comparaison aux personnes non enceintes (25).

2. Symptomatologie COVID-19 chez Les femmes enceintes

2.1 Clinique

Les symptômes dus aux adaptations physiologiques chez la femme enceinte, tels que :

- La fièvre (88 %) qui peut être peu élevée.
- La toux (69 %).
- Une asthénie.

- Des myalgies.
- Des céphalées.
- Des vomissements.
- La diarrhée.
- Des difficultés respiratoires de gravité variable peuvent également survenir.
- Une anosmie et une agueusie seraient un signe d'appel de COVID-19.
- Les symptômes gastro-intestinaux (GI) ou la fatigue.
- Les issues défavorables de grossesse ou la présence d'autres maladies (11).

2.3. 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 femme enceinte.

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.

Dans les cas graves, les lymphocytes diminuent progressivement. L'augmentation physiologique des D-Dimères pendant la femme enceinte peuvent masquer une évolution défavorable.

Deux guidelines traitant de la coagulopathie dans la COVID-19 mettent en évidence l'élévation des D-Dimères, la thrombocytopénie 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 SRASCoV-2 plus grave et peut justifier 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 $< 2 \text{ g / L}$ (11).

2. 4. Tests diagnostiques

La détection du COVID-19 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.

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.

2.5. 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.

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.

La TDM thoracique est actuellement pratiquée chez la grossesse en cas 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 gréviste sera assurée par un plombier sur l'abdomen.

3. Facteurs de risques de complications

Selon la littérature récente, cinq facteurs de risques seraient plus susceptibles de conduire à une infection à la SARS-CoV2 et/ou à une hospitalisation chez la femme enceinte atteinte de la COVID-19.

- L'origine ethnique (asiatique, hispanique ou africaine).
- Le surpoids (BMI 25–29 kg/m²) ou l'obésité (BMI \geq 30kg/m²).
- La présence de comorbidité avant la grossesse (diabète, hypertension, maladies respiratoires, la prééclampsie).
- L'âge (35 ans et plus).
- Le contexte socio-économique (milieu défavorisé).

4. Les complications COVID-19 chez les femmes enceintes

Les études, réalisées sur un petit échantillon de patientes, soulignent un risque plus élevé de complications pour le fœtus, notamment de fausses couches, de naissances prématurées et des retards de croissance intra-utérins. Les symptômes rapportés chez ces femmes étaient variables selon les études, mais certains travaux ont rapporté des syndromes respiratoires aigus, des problèmes rénaux, des pneumonies et des septicémies survenant plus fréquemment au sein de cette population que chez les femmes n'attendant pas d'enfant. Un recours à la ventilation mécanique trois fois plus important a également été rapporté par certains chercheurs chez les femmes enceintes pendant l'épidémie de SARS-CoV-2.

Les changements immunologiques et cardiopulmonaires physiologiques de la grossesse rendent les femmes enceintes plus vulnérables aux complications infectieuses et aux pathologies respiratoires. Des taux importants de complications maternelles, comprenant les admissions aux soins intensifs, la nécessité d'une ventilation mécanique et décès,

On sait, par ailleurs, que le SARS-CoV-2a un tropisme vasculaire. Pour cette raison, il provoque des formes de pré-éclampsie, c'est-à-dire un dysfonctionnement au niveau du placenta. On sait aussi qu'il donne des complications veineuses, phlébites et embolies pulmonaires.

Les premières données qui émergent de la pandémie de COVID-19 dressent un tableau moins sombre. Les complications semblent moins fréquentes et la présentation clinique est similaire chez les femmes enceintes que chez d'autres adultes ayant un même niveau de santé.

Enfin, des questions se posent toujours sur l'impact d'une infection sur le développement fœtal, et notamment lors du premier trimestre de grossesse, lorsque les organes se forment. Un suivi et une prise en charge plus poussés des femmes enceintes infectées par le virus, par une équipe pluridisciplinaire, peut donc s'avérer nécessaire afin d'éviter les complications et de surveiller l'état de santé du bébé suite à la naissance. De

même, il convient de mettre en place rapidement d'autres priorités de recherche incluant la collecte systématique des données de santé de toutes les femmes enceintes testées positives, afin d'obtenir une idée plus précise des conséquences que le virus peut avoir sur cette population, notamment avant le troisième trimestre, mais aussi des investigations plus étendues sur le risque de transmission pendant la grossesse. (24)

5.COVID-19 et transmission verticale pendant la grossesse – risque foetal / néonatal

Les effets de la COVID-19 pendant la femmes enceintesur le nouveau-né ne sont pas encore complètement compris, surtout en ce qui concerne les infections pendant le premier trimestre, la plupart de données concernant des infections pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse. A ce jour, il n'y a pas d'effet tératogène décrit et le potentiel tératogène semble peu probable par analogie aux infections aux autres coronavirus.

Quelques naissances prématurées ou avec des retards de croissance intra-utérine ont été observés, mais leur lien avec la COVID-19 reste indéterminé et sans preuve d'un risque accru par rapport aux grossesses sans SARS-CoV-2.

Dans la plupart des études, des infections verticales conduisant à des infections congénitales n'ont pas été décrites (PCR sur liquide amniotique, sang du cordon et muqueuses des nouveau-nés).

Il semble tout de même que même si le risque d'infection congénitale semble exceptionnel, il est tout de même possible au vu de quelques rares cas d'enfants avec des PCR positives à la naissance (entre 6 et 36h de vie). Quelques rares cas basés sur la présence d'IgM positives à la naissance sont également rapportés. Ce qui reste rassurant est que ces enfants n'ont pas présenté de signes d'infection sévère ni d'autres complications pendant la surveillance néonatale (la grande majorité de ces enfants était asymptomatique).

Sur une analyse systématique sur 655 femmes et leurs 666 nouveaux nés, 28 possibles infections congénitales ont été identifiées dont la grande majorité asymptomatique, et aucune avec une infection sévère. Des contaminations postnatales précoces ou pendant l'accouchement sont également possibles et peuvent surestimer ces chiffres selon les auteurs. Le risque d'accouchement prématuré ou de naissance par césarienne est très variable d'une étude à l'autre et semble lié à des différences géographiques plutôt qu'à des conséquences de la COVID-19 (27).

6. Les traitements utilisés contre sars-cov-2 actuels sont-ils compatibles avec la grossesse ?

Le traitement médical général du COVID-19 est principalement symptomatique et est similaire chez les patientes enceintes et non enceintes. Le paracétamol est recommandé pour traiter la fièvre et la douleur légères à modérées.

La saturation en oxygène doit probablement être maintenue $> 95\%$ ou la $PaO_2 > 70$ mm Hg. (26)

Plusieurs molécules sont actuellement en cours d'évaluation clinique. Il est important de noter que les médicaments couramment utilisés (chloroquine, azithromycine, remdésivir et lopinavir/ritonavir), présentent un profil pharmacologique rassurant durant la grossesse, sans effets tératogènes connus(28).

7. Les recommandation pour les femmes enceintes

On doit conseiller à toutes les femmes enceintes de suivre les lignes directrices de prévention du COVID-19 et de prendre des précautions pour minimiser leur exposition, dont rester à la maison autant que possible, le lavage régulier des mains et la distance sociale. Ces précautions sont similaires à celles des patientes non enceintes.

Le confinement ne doit pas interrompre la surveillance des grossesses par les examens et les échographies de chaque trimestre afin de dépister les femmes enceintes à risque.

Jusqu'ici, le moyen le plus efficace pour contrôler l'infection est de prévenir la propagation du COVID-19. L'organisation codifiée des soins est le deuxième rempart à cette pandémie puisque la prophylaxie par un vaccin(11).

Discussion

1. Les personnes âgées

Notre étude expose les caractéristiques épidémiologiques, démographiques de 30 patients sévères hospitalisés en réanimation de l'hôpital mère-enfant Mohamed Maâlem à Guelma au début de 18 Avril 2021 jusqu'à 18 Mai 2021. Des données sur la clinique, sur certains paramètres biologiques et radiologiques ont été rajoutées. Les résultats sur les complications survenues au cours de l'hospitalisation ainsi que les modalités et le type de traitement ont été précisés. Ainsi, nous avons trouvé les facteurs de risque de sévérité et de mortalité.

Plus de la moitié (56 %) des patients sont décédés et ont été jugés gravement malades. Ces résultats indésirables chez les personnes âgées peuvent être liés à l'affaiblissement du système immunitaire et à l'augmentation de l'inflammation liés à l'âge, ce qui peut favoriser la réplication du virus et une réponse à long terme à cette inflammation, entraînant des dommages durables au corps, aux poumons et parfois à d'autres organes. La proportion de patients gravement malades de plus de 57 ans est de 70 % et la tranche d'âge des 57-67 ans représente à elle seule 23 %. Comme il faut en moyenne 6 jours pour obtenir des soins, une longue attente a été observée, ce qui peut retarder le traitement et donc les patients développeront un COVID-19 sévère.

L'hypertension artérielle et le diabète sont des facteurs de risque fréquents de sévérité dans notre série, ces dernières nécessitent une admission aux soins intensifs et/ou le recours à la ventilation mécanique invasive, et sont associées à des taux de mortalité élevés avaient une hypertension artérielle chronique, 21% étaient suivis pour une maladie cardiovasculaire, 17% pour un diabète avaient une hypertension artérielle chronique, 21% étaient suivis pour une maladies cardiovasculaires, 17% sont des diabètes.

2. Diabètes

Aux États-Unis, 32% des patients admis aux soins intensifs étaient diabétiques. Au Royaume-Uni, un tiers des décès hospitaliers liés à la COVID-19 dans les hôpitaux sont survenus chez les patients avec un diabète. Après ajustement sur les maladies cardio-vasculaire, le risque de mortalité est de 1,8 fois pour le diabète de type 2 et de 2 fois pour le diabète de type 1 par rapport aux non diabétiques.

Une valeur de glycémie à jeun $>1,13$ g/L étant un seuil optimal pour un mauvais pronostic dans les 30 jours suivant l'admission. Dans une autre étude, des malades en état critique dont 82,9 % n'avaient pas d'antécédents de diabète ont enregistré un taux de glycémie significativement plus élevé à 1,34 g/L que les malades sans état critique à 1,03 g/L. Le taux de glycémie à l'admission était également associé positivement aux marqueurs inflammatoires et négativement Dans l'état actuel.

L'explication du mauvais pronostic chez les personnes atteintes de diabète est probablement multifactorielle, reflétant ainsi la nature syndromique du diabète. L'âge, le sexe, l'origine ethnique, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, l'état pro-inflammatoire et un état pro-coagulant contribuent tous probablement à l'augmentation du risque de mortalité. En plus, l'infection provoquant un syndrome respiratoire aigu sévère elle-même pourrait représenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter des complications métaboliques aiguës par des effets négatifs directs sur la fonction des cellules β . Ces effets sur la fonction des cellules β pourraient également entraîner une acidocétose diabétique chez les personnes

La fatigue, la fièvre et la toux sont les symptômes cliniques les plus fréquents dans les formes sévères voire non sévères. Les difficultés respiratoires et la détresse respiratoire sont des facteurs de risque importants de mortalité et de sévérité dans notre série. Des difficultés respiratoires peuvent indiquer un syndrome de détresse respiratoire aiguë et 12,3% des patients nécessitent une ventilation mécanique.

Les données obtenues à partir du UK Obstetric Surveillance System montrent que 80 % des femmes enceintes atteintes de la COVID-19 hospitalisées au Royaume-Uni étaient dans leur 3^{ème} trimestre.

Conclusion

Conclusion

Cette étude révèle l'extrême gravité de la COVID-19 dans la Wilaya de GUELMA, ce virus responsable d'une épidémie mondiale ayant débuté en décembre 2019.

Le Coronavirus est mortel les personnes qui atteintes des maladies chronique tel que ; Les diabétique, la femme enceinte, les cardiovasculaire, et les personnes âgées sont plus à risque, ces derniers peuvent être liés à l'affaiblissement du système immunitaire et à l'augmentation de l'inflammation liés à l'âge avec au moins une comorbidité et atteinte pulmonaire importante, nécessitant une ventilation mécanique invasive.

Notre travail a permis de connaître les complications tardives de l'infection de Coronavirus. D'après les données analysées dans l'Hôpital Mère et Enfant à GUELMA, il est évident que l'hypoglycémie constitue un seul facteur de risque indépendant chez les diabétiques, qui entrave les réponses immunitaires et stimule les états inflammatoires et pro-coagulants. Le degré de contrôle glycémique antérieur, et certainement le niveau de la glycémie à l'admission sont proportionnellement liés à la gravité de la maladie et aux risques de formes très graves et aux décès. L'optimisation du contrôle de la glycémie lors de l'admission a un sens clinique évident et il a été démontré qu'elle augmente la probabilité d'une issue favorable. Une prise en charge du diabète et des comorbidités est essentielle pour réduire les taux de morbidité et de mortalité.

À l'heure actuelle, les données disponibles sur l'infection du COVID-19 pendant la grossesse, sont limitées. Cependant, les rapports présentés lors des expériences antérieures des infections respiratoires suggèrent que les femmes enceintes pourraient avoir une évolution clinique sévère.

Cette population représente un groupe particulièrement vulnérable aux maladies infectieuses virales en raison des modifications physiologiques et de leurs réponses immunitaires. La nécessité de protéger le fœtus ajoute un défi supplémentaire dans la gestion de ces infections. Les données publiées jusqu'à maintenant semblent montrer que les symptômes chez la femme enceinte sont les mêmes que ceux de la population générale, mais il y a un risque qu'il y ait plus de formes graves.

Les recommandations de l'OMS (janvier 2020) dans la lutte contre la propagation de la pandémie Coronavirus, qui consistent en :

- L'isolement des cas suspects et confirmés.

- Le lavage des mains et nettoyage des surfaces par produits chimiques ou physiques UVC pour lutter contre la contamination par contact, le port de masques pour lutter contre la contamination par gouttelettes.
- La distanciation physique de 1 à 2 mètres.

Enfin, Les spécialistes de la santé conseillent à toutes les personnes de se faire vacciner pour prévenir le risque d'infection par le COVID-19.

Références bibliographiques

- (1) **Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé. 2020.**Plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus COVID-19. <https://www.tralac.org>
- (2) **Djidjik R. Gharnaout M. Hasbellaoui M. Pougida M. Meddour Y.**2020.Spécial COVID-19 Revue algérienne d'allergologie et immunologie clinique. Journal. L'Académie Algérienne d'Allergologie. N°05. P 122,10,18-19-20-21,67 <https://www.academie-allergologie.dz>
- (3) **Belarbi-Amar N. 2019.** Le virus. Coup. université oran 1Ahmed Benbella. P1
- (4) **Constance H. 2020.** Le Virus SARS-Cov-2. son origine, sa transmission, les tests PCR, le test sérologique. TOUS Cherchs.P2
- (5) **Coronavirus: ce que sait la science!** informations 19/02/2021 <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lascienceestla-offre-numerique/coronavirus-ce-que-sait-la-science/>
- (6) **Dafne P. 2020.** Face à une pandémie : Assurer la sécurité et la santé au Face à une pandémie : travail 1 Organisation internationale du Travail.Copyright. P0 7© ltravail.www.ilo.org/labadmin-osh1
- (7) **Robin K, Nicolas B. 2020.** Coronavirus: symptômes, complications, transmission et traitement du Covid-19 Tanguy de l'Espinay Consulté 10 avril 2020
- (8) **Astrid v. 2020.**CoronaVirus. Traité de microbiologie médicale. meriadag ar gouilh SFM
- (9) **Maladie à coronavirus. Consulté 2019. 2020.articl.** Disponibles sur <http://fr.wikipedia.org>
- (10) **Lelièvre J, Agnès G, Karine P, Sophie T. 2020.** Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 HAS Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social .20 novembre 2020 P22,24, www.has.santerfr;
- (11) **Griene L, Abid L, Amhis W, Amir Z, Benmessaoud D, Brouri M, Boukari R, Gamaz M, Griene L, Guermaz R, Kacha F, Reggabi M, Smati L, Semoun M, Taright-**

Mahi S, Yala D. 2020. dossier special COVID-19. Le journal Universitaire medical d'alger1 (JUMA). novembre 2020 N°00.P 51 ,9-8,54, 120, <https://www.univ-alger.dz>

(12) **Cassi Bergeron-Caron. Louise Valiquette, 2021,** Fiche épidémiologique et clinique de la COVID-19. l'INSPQ. 4 mars 2021 No: 2901, P 2-3, 6, 9-10-11 <https://www.inspq.qc.ca/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-covid19>

(13) Le point sur les variants du Coronavirus Covid19. Article. Cerballiance. <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-point-sur-les-variants-du-coronavirus-covid19>

(14) **TV5MONDE. AFP. 2021** Covid-19 : ces variants qui se propagent à travers le monde,INFO 25.06.2021 <https://information.tv5monde.com/info/covid-19-ces-variants-qui-se-propagent-travers-le-monde-400183>

(15). **Jeremy, R, 2020.** Coronavirus: pourquoi le risque de décès est plus élevé pour les hommes et les personnes âgées? The Conversation Academic rigour. journalistic flair. Consulté le : 21.04.2020. Disponibles sur: <https://theconversation.com/coronavirus-pourquoi-le-risque-de-deces-est-il-plus-eleve-pour-les-hommes-et-les-personnes-agees-136883>

(16) **Aurélié B .2021.** Coronavirus et personnes âgées : symptômes, âge, vaccination. Article, Journal des Femmes. Consulté le:21/05/21 Disponibles sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2633397-coronavirus-personnes-agees-covid-19-age-ehpad-recommandation-visite-sortie-mesure-symptomes-vaccination/>

(17) **Ben Moallem Hachicha M. 2020.** WEBINAR Les particularités de la COVID-19 chez le sujet âgé. Consulté le : 20.12.2020 Disponibles sur : <http://www.geriatrie-tn.org>

(18) **Naji J. ABIRACHED, 2020.** Les effets à long terme du Covid-19. L'orient la jour. Consulté le :22.12. 2020 Disponibles sur:<https://www.lorientlejour.com/article/1245757/les-effets-a-long-terme-du-covid-19.html>.

(19) **Nations unies. 2020.** Note de synthèse: L'impact de la COVID-19 sur les personnes âgées Consulté le :05.2020 Disponibles sur: <https://www.un.org>

(20) **Wikipedia. 2021.** Maladie à coronavirus 2019.articl. Disponibles sur:https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_%C3%A0_coronavirus_2019

(21) **Paquot N. Radermecker R 2020.** COVID-19 et diabète. CHU Liège.P3.4

(22) **Maude S.2020.** Covid-19 et diabète: type 1, 2, risques, symptômes, reprise du travail Article. journal des femmes. Consulté le : 13/11/20. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2675751-covid-19-diabete-symptomes-risques-type-1-2-non-equilibre-gestationnel-reprise-du-travail/>

(23) **Aouffen N. Bensaad H. Boudjema A. Boughrara W. Bouzid A. Djaballah H. Gourine M. Hamitouche C. Khaled M. Khan N. Merghoub T. Merzouk H. Vallat J. Zakhama L.2021.** Algerian Journal of Health Sciences COVID-19 Tmo2. P 14-15-16 <https://www.atrss.dz>

(24) **INSERM (Salle de presse). 2020.**Les femmes enceintes plus à risque de complications liées au Covid-19, vraiment ? Le 01 sept. 2020 <https://presse.inserm.fr/les-femmes-enceintes-plus-a-risque-de-complications-du-covid-19-vraiment/40662/>

(25) **CYNTHIA B .2021.** COVID-19 et grossesse: ce qu'il faut savoir 26 JUIN 2021.noovo moi <https://www.noovomoi.ca/vivre/sante/article.covid-19-impacts-sur-grossesse.1.10830931.html>

(26). **Coronavirus et grossesse : pourquoi les femmes enceintes sont-elles plus exposées à la Covid-19 ? 2020.** Article. Femme actuelle. 30 novembre 2020 <https://www.femmeactuelle.fr/enfant/grossesse/coronavirus-et-grossesse-quels-sont-les-risques-pour-les-femmes-enceintes-et-leurs-bebes-2091692>

(27). **Sophie M. Leo P. Karine L. Guillaume F. David B. Wawrzyniec R.2020** COVID-19 et grossesse. Article. revue medicale suisse.6.05.2020. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-692/covid-19-et-grossesse>

(28).**Osman S.,** 2021.COVID-19 et grossesse . News Medical. Mar 16, 2021. <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-point-sur-les-variants-du-coronavirus-covid19>

Tableau 1 : Analyse univariée des variables cliniques du diabète

Variabiles	Patients guéris (n=148)	Patients Décédés (n=15)	Ods ratio	Intervalle de confiance à 95% (OR)	Pvalue
Sexe masculin	65%	60%	0.78	0,26-2,33	0.66
Age (années)	62± 12	67± 10	1.03	0.92-1.07	0.18
Durée du diabète (année)	9,4 ±	9,2 ± 6,29	0.99	0.72-1.07	0.94
IMC (kg/m2)	29± 5	27 ± 5	0.88	0.11-3.44	0.23
Obesity	38%	28%	0.63	0.19-5.79	0.59
Antecedents Hypoglycémie	27%	29%	1.05	0.34-3.34	0.59
HTA	52%	54%	1.06	0.21-3.1	0.90
Dyslipidémie	27%	23%	0.81	NA	0.52
Tabagisme actif	4%	0% %	NA	0.04-3.02	0.92
Complications microvasculaires	25%	11%	0.36	0.81-1.26	0.44
Rétinopathie	24%	11%	0.4	0.07-5.58	0.68
Neuropathie périphérique	11%	12.5%	1.17	1.63-110	0.88
Coronaropathie	16%	11%	0.65	0,07-5,58	0.69
AVC	2%	22%	13.42	1,63-110	0.03
Antécédents ulcération pied	3,6%	0%	NA	NA	0.80

IMC = index de masse corporelle, AVC= Accident vasculaire cérébral, NA = non applicable

Tableau 3 : Analyse univariée des variables cliniques liées au Covid-19 à l'admission

Variabiles	Patients guéris (n=148)	Patients Décédés (n=15)	Pvalue
Délai Symptômes- Admission	7,31 ± 5	6,33 ±2,44	0.92
Saturation en Oxygène « SpO2 » (%)	89 ±8	73 ±14	0.0002
Volume pulmonaire atteint (%)	45 ± 20	61 ±22	0.07

Tableau 4 : Analyse univariée des variables biologiques liées au Covid-19 à l'admission

Variabiles	Patients guéris (n=148)	Patients Décédés (n=15)	Pvalue
Glycémie (g/l)	2,36 ± 1,07	2,43 ± 0,98	0.85
HbA1c (%)	7,79 ± 2,03	10,2 ± 2,68	0.11
DFG (CKD-EPI) (ml/min)	32%	73 ± 35	0.61
DFG < 60 ml/mn	39 ± 38	29%	0.61
ALAT	2,43 ± 0,98	37 ± 20	0.88
ASAT	40 ± 21	67 ± 77	0.84

DFG= débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI