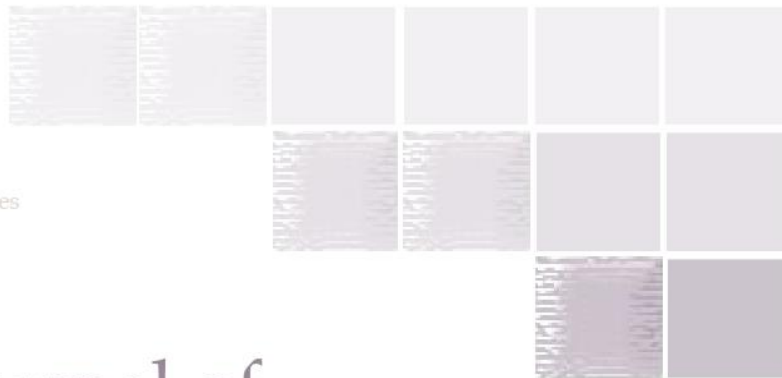




Batna Journal of Medical Sciences



Numéro spécial COVID-19

TABLE DES MATIÈRES

Éditorial

Pandémie COVID-19 : Gardons Espoir.
COVID-19 pandemic: Keeping hope.
Mustapha Sodqi, Latifa Marih **pages S1-S2**

Articles

COVID-19: épidémiologie et physiopathologie.
COVID-19: epidemiology and pathophysiology.
Mustapha Sodqi, Latifa Marih **pages S3-S8**

Manifestations Cliniques de la COVID-19
Clinical Manifestations of COVID-19
Latifa Marih, Mustapha Sodqi **pages S9-S13**

Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV2
Diagnosis of SARS-CoV2 infection
Latifa Marih, Mustapha Sodqi **pages S14-S17**

Diabète sucré et COVID-19.
Diabetes mellitus and COVID-19.
Rachid Malek **pages S18-S25**

Vitamine D et Covid-19.
Vitamin D and Covid-19.
Adnane Boularouk, Fadia Rahal, Siham Bencheikh **pages S26-S29**

Hydroxychloroquine et insuffisance rénale chronique : cas clinique et revue de la littérature.
Hydroxychloroquine and chronic renal failure: case report and literature review.
Chahrazed Bekhtaoui, Hichem Bouguedra, Abderrahmane Boulerial, Hassen Chadou, Fatma Boudia, Houari Toumi **pages S30-S33**

Biothérapies prometteuses dans la COVID-19.
Promising biologic therapies in COVID-19.
Siham Bencheikh, Fadia Rahal, Salima Lefkir-Tafiani **pages S34-S37**

EDITORIAL OFFICE :

Publication Director : Samy SLIMANI

Editor-in-Chief : Hocine GACEM

Executive Deputy Editor : Abdelhak ABABSA MOUAKI

Editorial Board : Amel AHMANE (Batna, Algérie), Iman AMRANI (Batna, Algérie), Ghania BELAALLOUI (Batna, Algérie), Mohamed BRAHIMI (Oran, Algérie), Karima CHAABNA (Doha, Qatar), Adel GOURI (Annaba, Algérie), Assia HADDOUCHE (Blida, Algérie), Ihsane HMAMOUCHE (Rabat, Maroc), Nouredine IDRIS KHODJA (Montréal, Canada), Kawtar NASSAR (Casablanca, Maroc), Abdou Rajack NDIAYE (Dakar, Sénégal), Adlen NEZZAR (Batna, Algérie), Sidi El Wafi OULD BABA (Nouakchott, Mauritanie).

Design, infographie : Adlen NEZZAR

Online ISSN : 2437-0665

Contact : batnajms@gmail.com

Les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro, les résumés des articles publiés ainsi que le texte intégral au format PDF du Batna Journal of Medical Sciences sont disponibles sur le site internet du BJMS : www.batnajms.net

Pandémie COVID-19 : Gardons espoir

COVID-19 pandemic: Keeping hope

Mustapha Sodqi^{1,2}, Latifa Marih^{1,3}

¹Service des Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Maroc

²Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

³Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Correspondance à :
Mustapha SODQI
sodqim@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S711>

Historique de l'article :

Reçu le 23 juillet 2020

Accepté le 7 août 2020

Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises informaient l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de cas groupés de pneumonies d'étiologie inconnue ; la grande majorité des patients ayant été exposée à des animaux vivants d'un marché de la ville de Wuhan, en Chine. Le 7 janvier 2020, l'émergence d'un nouveau coronavirus était identifiée ; le virus 2019-nCoV déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire (1).

Le 12 février 2020, compte tenu du lien phylogénétique du virus 2019-nCoV avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS ayant causé une épidémie en 2002-2003) et d'autres coronavirus apparentés, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV-2 au virus (2) ; la maladie associée est nommée la Covid-19, pour Coronavirus Infectious Disease 2019 (3). Depuis sa découverte, plus de 15 millions de cas positifs ont été confirmés et plus de 600 000 décès ont été enregistrés dans le monde à la date du 20 juillet 2020 et l'épidémie continue à progresser à travers le monde malgré tous les efforts mis en place. Cette maladie infectieuse, qualifiée de la plus grande crise sanitaire, a des répercussions profondes sur la santé des populations, l'économie et les différents secteurs d'activité. Elle nous a aussi mis en face de quelques évidences que nous avons tendance à occulter, les limites actuelles de la médecine, l'imperfectibilité de notre système de santé, nos inégalités, et de nos dépendances économiques (4).

Cependant, sur le plan scientifique, le SARS-CoV-2 a permis de véritables avancées sur tous les aspects du virus et la nature de la maladie qu'il provoque puisqu'il n'existe aucune situation antérieure dans laquelle autant de données ont pu être collectées en si peu de temps sur ce virus. Quant à l'origine de cette infection, les preuves rassemblées à ce jour montrent que le SARS-CoV-2 est le plus étroitement lié aux bêtacoronavirus identifiés chez les chauves-souris. Cependant, le rôle joué par un hôte intermédiaire dans la facilitation de la transmission dans les premiers cas humains reste incertain malgré l'incrimination d'un petit mammifère le pangolin (5). D'après ce que nous savons actuellement, la transmission du SARS-CoV-2 se fait de façon directe ou indirecte par le biais de sécrétions infectées (6, 7). Bien

que la transmission via les petites gouttelettes qui restent en suspension dans l'air ou aérosols a été décrite en milieu de soins, il n'est pas clair si c'est une source importante d'infection en dehors et fait toujours débat ce qui souligne l'importance du port du masque chez l'homme. Les humains peuvent infecter d'autres mammifères tels que les chats et les chiens mais le cas contraire reste à prouver (8). Des recherches sont nécessaires pour connaître avec exactitude les différents modes de transmission ce qui permettrait de stopper cette épidémie.

Au plan physiopathologique, la COVID-19 est une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virales, inflammatoire et thrombotique. Au début de l'infection, le SARS-CoV-2 cible les cellules épithéliales nasales et bronchiques et les pneumocytes, par le biais de la protéine virale structurale (S) qui se fixe au récepteur de l'enzyme de conversion 2 (ACE2). La sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2), présente dans la cellule hôte, favorise l'absorption virale en clivant l'ACE2 et en activant la protéine S du SARS-CoV-2 S, ce qui favorise l'entrée du virus dans les cellules hôtes (9). De plus, la réponse inflammatoire virale, composée à la fois de la réponse immunitaire innée et adaptative, altère la lymphopoïèse et augmente l'apoptose des lymphocytes. Aux stades ultérieurs de l'infection, lorsque la réplication virale s'accélère, il se produit une endothélite, une production incontrôlée des cytokines pro-inflammatoires et une forte activation de la coagulation ce qui explique l'incidence élevée des complications thrombotiques (9).

Au plan clinique, bien que la plupart des patients infectés par le SARS-CoV-2 présentent de la fièvre et des symptômes des voies respiratoires, les patients peuvent présenter des manifestations extra-respiratoires, notamment cardiaques, gastro-intestinales, hépatiques, rénales, neurologiques, des symptômes gustatifs, oculaires, cutanées et hématologiques. Parfois, ces signes extra-respiratoires représentent la présentation initiale de l'infection par le SRAS-CoV-2. Pour cela les cliniciens doivent être avertis d'une part quant à l'existence de ces manifestations pour assurer un diagnostic et une prise en charge précoces et d'autre part que certains médicaments prescrits contre le SRAS-CoV-2 ont des effets indésirables difficiles à

Pour citer l'article :

Sodqi M, Marih L. Pandémie COVID-19 : Gardons espoir. *Batna J Med Sci*. 2020;7(S1):S1S2. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S711>

différencier de ces manifestations extra-respiratoires (10). Le taux de mortalité de cette infection varie entre 0,5 et 3 % et augmente avec l'âge et en cas de comorbidités notamment l'hypertension artérielle, le diabète, une maladie coronarienne, une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique, les cancers et l'obésité sévère (10). Les patients atteints de forme grave de la COVID-19 ont un mauvais pronostic avec une mortalité à plus de 10 %.

Étant donné le polymorphisme clinique de la COVID-19 et la non spécificité des signes biologiques et radiologiques, la détection du génome viral du SARS-CoV-2 par RT-PCR, dans des prélèvements naso-pharyngés, oro-pharyngés ou des prélèvements des voies respiratoires basses, reste la technique de référence pour confirmer le diagnostic. Actuellement, l'utilisation de la salive comme échantillon de diagnostic est une alternative viable et plus sensible aux écouvillons nasopharyngés, car il peut être facilement fourni par le patient et ne nécessite pas de personnel spécialisé pour sa collecte et peut être adapté à un programme de dépistage de masse. Des tests sérologiques fiables permettant de détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont aujourd'hui disponibles, très sensibles (99,9%) et spécifiques (100%) au-delà de 21 jours après l'apparition des symptômes (11). Ces tests trouvent leur place d'une part dans la surveillance épidémiologique de la maladie et d'autre part dans la stratégie diagnostique, en complément du test virologique. Cependant la réalisation de sérologies en population générale n'a pas d'intérêt actuellement en raison des incertitudes concernant, l'immunité protectrice et sa durée et la contagiosité des personnes testées positives.

Au plan thérapeutique, six mois après l'émergence du nouveau coronavirus, aucun traitement n'est encore validé, mais quelques pistes prometteuses se détachent dans l'espoir de traiter les patients infectés par le SARS-CoV-2. Actuellement le traitement est avant tout symptomatique. La plupart des antiviraux utilisés pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2, sont des agents antiviraux réutilisés initialement développés contre la grippe, le VIH, le virus Ebola ou le SARS / MERS (12). Seul le Remdesivir permettrait une accélération de la guérison (11 vs 15 jours) mais sans aucun effet sur la survie (13). Quant à l'utilisation de la chloroquine/ hydroxychloroquine, composés qui inhibent l'entrée virale et l'endocytose du SARS-CoV-2 *in vitro* et peuvent avoir des effets immunomodulateurs bénéfiques *in vivo*, plus de 200 essais cliniques ont été réalisés, mais les données de son efficacité fait débat et n'a pas été démontré de façon claire (12, 14). Dans le cadre des stratégies alternatives qui consistent à moduler la réponse inflammatoire induite par le SARS-CoV-2, les inhibiteurs de l'interleukine 6 et 1 (tocilizumab, sarilumab, anakinra) ont montré une réduction significative de la mortalité liée au COVID-19. Plus d'une douzaine d'essais cliniques randomisés sont en cours (15). Quant à l'intérêt des corticostéroïdes, la dexaméthasone a montré une baisse d'un tiers la mortalité des patients atteints de formes graves et placés sous ventilation (16).

La COVID-19 est une maladie potentiellement évitable si les interventions de santé publique, y compris la quarantaine, la distanciation sociale, l'hygiène personnelle, le port de masque, la restriction des rassemblements de masse, les restrictions de voyage et l'identification des cas et des contacts, sont mise en place et respectées (17, 18). Mais le risque de résurgence s'ensuit lorsque ces interventions sont levées. La piste de la thérapie passive par anticorps et transfusion de plasma qui consiste à prélever du sang chez des patients infectés et convalescents, afin d'en extraire les anticorps, offrant la possibilité d'un sérum, espoir de traitement fait l'objet d'essai clinique en raison des résultats

préliminaires satisfaisants (19). Aucun vaccin humain n'est actuellement disponible pour le SRAS-CoV-2, mais près de 200 candidats vaccins sont développés, dont 23 en phase clinique 1-3. Les résultats préliminaires d'essais cliniques qui génèrent une réponse immunitaire et qui sont bien tolérés, sont très encourageants (20,21). Dans l'attente d'un traitement et /ou d'un vaccin efficace beaucoup de questions restent sans réponse : Est-ce pour autant la fin de l'épidémie ? Le SARS-CoV-2 va-t-il finir par disparaître ? Allons-nous pouvoir, dans les semaines ou mois qui viennent, reprendre une vie tout à fait normale ? Gardons espoir en se disant que toute épidémie à un cycle naturel et fini par disparaître.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
- Gorbelenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv preprint* 2020.
- World Health Organization. World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases, 2015: Available from : https://www.who.int/topics/infectious_diseases/namingnew-diseases/en/.
- Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*. 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018
- Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. Published online March 26, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2169-0
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
- Lewis D. Is the coronavirus airborne? Experts can't agree. *Nature*. 2020;580(7802):175. doi:10.1038/d41586-020-00974-w
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5): 681-687.
- Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).
- Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020;395(10230):1101–2.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. online April 13, 2020.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. Published online May 22, 2020.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271
- Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol*. 2020;127:104380.
- Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. Published online June 22, 2020.
- Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2020;192(21):E566-E573.
- Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1-9.
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2757-2765.
- Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, et al. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):671-680.e2.
- Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e00483-20. Published 2020 May 21.



COVID-19 : épidémiologie et physiopathologie

COVID-19: epidemiology and pathophysiology

Mustapha Sodqi^{1,2}, Latifa Marih^{1,3}

¹Service des Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd.

²Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

³Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Correspondance à :
Mustapha SODQI
sodqim@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S712>

Historique de l'article :

Reçu le 23 juillet 2020
Accepté le 8 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Sodqi M, L Marih. COVID-19 : épidémiologie et physiologie. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S3-S8.
<https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S712>

RÉSUMÉ

La COVID-19 est une maladie infectieuse aigue pandémique causée par un nouveau coronavirus (SARS-Cov-2) détecté pour la première fois en chine en décembre 2019. La transmission se fait principalement par voie respiratoire. Le taux de reproduction (R0) varie entre 2,24 et 3,58. Après une période d'incubation allant de 3 à 5 jours, seulement 15 % des patients risquent de faire une forme grave. Le taux de mortalité varie entre 0,5 et 3 % et augmente avec l'âge et en cas de comorbidités notamment l'hypertension artérielle, le diabète, une maladie coronarienne une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique, les cancers et l'obésité sévère. Dans cet article, nous précisons aussi les mécanismes physiopathologiques de cette infection qui ne sont pas encore complètement élucidés mais qui impliquent des phases virales, inflammatoires et thrombotiques.

Mots-clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; épidémiologie ; physiopathologie.

ABSTRACT

COVID-19 is an acute pandemic infectious disease caused by a novel coronavirus (SARS-Cov-2) first detected in China in December 2019. Transmission occurs primarily through the respiratory route. The reproduction rate (R0) varies between 2.24 and 3.58. After an incubation period of 3 to 5 days, only 15% of patients are at risk of developing a severe form. The mortality rate varies between 0.5 and 3% and increases with age and in the event of co-morbidities including high blood pressure, diabetes, coronary heart disease, chronic respiratory disease, chronic renal failure, cancers and severe obesity. In this article, we also describe the pathophysiological mechanisms of this infection which are not yet completely elucidated but which involve viral, inflammatory and thrombotic phases.

Keywords: COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; epidemiology ; physiopathology

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau virus de la famille des Coronaviridae impliqué dans une série de cas de pneumonie atypique a été détecté dans la ville de Wuhan en Chine. Il porte initialement le nom de nCov-2019, puis SARS-Cov-2 par le groupe de travail Coronavirus du comité international de taxonomie des virus (1,2). L'organisation mondiale de la santé (OMS) a attribué le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus. Après le SARS-Cov-1 en 2003 en chine, puis le MERS-Cov en 2012 dans la péninsule arabique responsable de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans (3). La COVID-19 est une maladie infectieuse émergente complexe de type zoonose qui peut conduire à une réaction immunitaire inadaptée et à une coagulopathie responsable d'un véritable sepsis viral (4). Elle entraîne principalement des infections respiratoires, allant du rhume sans gravité à des pneumopathies sévères parfois létales notamment chez les personnes les plus fragiles

du fait de leur âge ou en cas de comorbidités. Elle peut aussi s'accompagner de manifestations extra respiratoires notamment digestives, cardiaques, neurologiques et autres (5). Nous proposons ici de décrire les aspects épidémiologiques et de synthétiser la physiopathologie de l'infection par le SARS-Cov-2.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En juillet 2020, ce virus très contagieux s'est répandu sur les cinq continents et a contaminé plus de 15 millions de personnes dans plus de 200 pays, faisant plus de 600.000 morts selon les données de l'OMS (6). Les États-Unis sont le pays le plus touché tant en nombre de morts que de cas. L'Amérique latine devient le nouvel épiscentre de la pandémie : Le Brésil (2.100.112 cas) le Pérou (353.590 cas), le Mexique (344.224 cas) et le Chili (330.930 cas). En Afrique, continent relativement épargné, l'Afrique du Sud est le pays qui déclare le plus de cas (Plus de 360.000cas) et le taux de létalité y est inférieur à 2%. En Afrique du Nord, le nombre de cas confirmés du Covid-19 jusqu'à

Tableau 1. Situation épidémiologique dans quelques pays au 20 juillet 2020 (source OMS).

	USA	Brésil	Chine	Italie	Espagne	France	Egypte	Algérie	Maroc	Tunisie
Total de cas	3.901.026	2.100.112	83682	244 434	307.335	174.674	87.775	23.084	17236	1374
Total de décès	143.321	79535	4634	35.045	28.420	30.152	4302	1078	273	50
Taux de mortalité	5.72	5.42	5.50	14.41	11.24	18.97	3.67	6.97	2.48	4.50

présent été limité malgré sa proximité de l'Europe. A la date du 20 juillet 2020, 23.084 cas du Covid-19 ont été confirmés en Algérie, dont 1078 décès. Le Maroc a enregistré 17.236 cas dont 273 morts et pour la Tunisie les derniers chiffres sont de 1.374 cas confirmés dont 50 décès selon les données de l'OMS. Les données épidémiologiques sur la COVID-19 sont régulièrement mise à jour et peuvent être consultées au niveau du site de l'OMS (6). La situation épidémiologique dans quelques pays est résumée dans le tableau 1 à la date du 20 juillet 2020.

Contagiosité et durée d'incubation

Le potentiel de contagiosité de la COVID-19 peut s'évaluer par un indicateur appelé taux de reproduction (R_0), correspondant au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index, dans une population entièrement susceptible d'être infectée. Plus ce R_0 est élevé plus le risque de transmission est important. Différents modèles basés sur la progression clinique de la maladie ont été conçus pour estimer le nombre de reproduction de base. Selon les données de la littérature le R_0 pour la COVID-19 varie de 2.24 à 3.58 (4).

La durée médiane d'incubation, définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes est le plus souvent compris entre 3 et 5 jours (7). Exceptionnellement, pour un peu plus de 1 % des cas, le temps d'incubation dépasse quatorze jours (7). Quatorze jours est donc considérés comme un bon délai de sécurité pour savoir si une personne est symptomatiquement infectée, et pour éviter qu'elle ne contamine d'autres gens hors de sa zone de confinement.

Démographie

Il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de malades rapportées. L'âge médian des patients atteints de la COVID-19 était compris entre 41 et 57ans (8-10). Il existe aussi une nette prédominance masculine allant de 50 à 75 % (8-11). Approximativement, 25 à 50% des patients avaient une ou plusieurs comorbidités à savoir l'hypertension artérielle, le diabète, une maladie coronarienne, une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique, les cancers et l'obésité sévère avec un IMC ≥ 40 qui constituent des facteurs de mortalité (4). Quant à l'enfant, l'infection par le SARS-Cov-2 semble peu fréquente et moins grave que chez l'adulte. En effet, les enfants de moins de 10 ans ne représentaient que 1 % des 44 672 cas confirmés dans l'étude de Wu et McGoogan (12) et 0,9 % des 1099 patients dans l'étude de Guan *et al.* (13). Aucun décès dans cette dernière étude, n'avait été rapporté (13). Une large étude rétrospective portant sur 171 patients âgés de moins de 16 ans, diagnostiqués par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, retrouvait un âge médian de 6,7 ans avec une prédominance masculine (60 %) (14). Parmi les trois patients ayant une comorbidité et présentant des formes sévères, un seul patient est décédé (14).

Létalité

Le taux de létalité dépend de la stratégie diagnostique. Il sera plus faible dans le cadre d'un dépistage de masse qui identifie les personnes symptomatiques et asymptomatiques, alors qu'il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez les patients symptomatiques qui présentent des facteurs de risques de maladie sévère ou des critères d'hospitalisation. Le taux global de mortalité liée à la COVID-19 reste à déterminer dans le futur car d'une part un grand nombre de patients sont encore hospitalisés et d'autre part l'épidémie continue à progresser dans d'autres pays (6). Selon les études, ce taux varie entre 0,5 et 3 % (15). Il augmente proportionnellement avec l'âge pour atteindre 15 % pour les personnes âgées de plus de 80 ans (15). Une modélisation effectuée au 30 mars 2020, à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1023 décès, estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans (16). La présence de comorbidités constitue également un autre facteur de mortalité. Les études récentes ont montré une nette prédominance de la prévalence de cette maladie ainsi que de sa morbidité et mortalité chez les hommes, comparés aux femmes. Ceci pourrait être expliqué par le mécanisme de l'infectivité du virus incluant l'Enzyme de conversion de l'Angiotensine (ACE2), la sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2), et le récepteur aux androgènes (17).

PHYSIOPATHOLOGIE

Structure du virus SARS-Cov-2

Le SARS-Cov-2 appartient à la famille des coronavirus qui sont responsables d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. Ce sont des virus à ARN regroupés en quatre sous-familles : Alphacoronavirus, Bétacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Chez l'homme, quatre causent des pathologies bénignes chez les patients immunocompétents (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) (18). Deux sont responsables de pathologies sévères voire mortelles : le SARS-Cov-1 et le MERS-Cov identifiés respectivement en 2003 et 2012 (18). Le SARS-Cov-2 est un Bétacoronavirus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 30 kb (figure 1). L'aspect en couronne visible en microscopie électronique est dû à la présence sur l'enveloppe de protéines de surface en forme de spicules. Le tiers du génome code essentiellement pour les protéines de structure du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : La protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N). La protéine S qui joue un rôle primordial dans les premières étapes du cycle viral est composée de deux sous-unités une globulaire (S1) et l'autre en forme de tige (S2). Les deux tiers restants du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines par la suite clivés en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale (19,20). La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN virale, et protégée par une enveloppe

Et phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface. La protéine S est celle qui lie le virus à son récepteur cellulaire (Angiotensine Converting Enzyme : ACE2) (21). Le séquençage du génome de SARS-CoV-2 montre 79,5 % de similitude avec celui de SARS-CoV1 et 96,2 % de similitude avec un coronavirus de chauve-souris RaTG13 ce qui fait de la chauve-souris l'hôte naturel le plus probable à l'origine du SARS-CoV-2 (22). L'hôte intermédiaire semble être le pangolin (22).

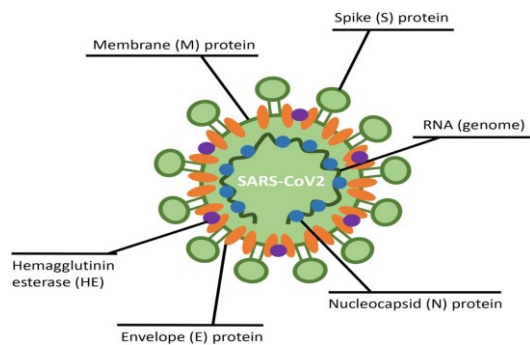


Figure 1. Structure du SARS-CoV-2 : le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composé d'ARN simple polarisé positivement et cinq protéines de structure : la protéine Spike(S), la glycoprotéine d'enveloppe (E), de membrane (M), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et la protéine de capsid (N).

Transmission

Le SRAS-CoV-2 est présent à des concentrations élevées dans les voies respiratoires supérieures et inférieures (8, 11, 23). Le virus a également été trouvé, quoiqu'à de faibles niveaux, dans les reins, le foie, le cœur, le cerveau et le sang (24). En dehors du corps humain, il a été montré pour être détectable sous forme d'aérosol dans l'air pendant trois heures, jusqu'à 24 heures sur carton et jusqu'à deux à trois jours sur l'acier en plastique et en acier inoxydable (25). Une autre étude a documenté la contamination des toilettes (cuvette, évier et poignée de porte) et des ventilateurs de sortie d'air (26).

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par des gouttelettes respiratoires chargées de particules virales (8,9). Cette transmission peut être soit directe par l'inhalation de ces gouttelettes émises lors d'éternuements, de toux de la parole ou lors de chant soit indirecte manportée lors d'un contact avec une surface infectée. Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par les personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets, créant des fomites (surfaces contaminées) (25,26). Le virus et / ou l'ARN SARS-CoV-2 viables détectés par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à plusieurs jours, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé. Ainsi, la transmission peut se faire indirectement en touchant des surfaces ou des objets contaminés par le virus puis en touchant la bouche, le nez ou les yeux (27). La transmission aérienne du virus peut se produire dans les établissements de soins de santé où des procédures médicales spécifiques, appelées procédures générant des aérosols. Dans ces mêmes conditions, aucune transmission nosocomiale n'a été rapportée lorsque les précautions contre le contact et les gouttelettes étaient prises de manière appropriée, y compris le port de masques médicaux en tant que protection individuelle. Certains rapports d'épidémie liés à des espaces

intérieurs surpeuplés ont suggéré la possibilité d'une transmission par aérosol, combinée à une transmission de gouttelettes (26,27). Ceci souligne l'intérêt de l'application des mesures de contrôle et de prévention de cette infection qui reposent sur le lavage des mains à l'eau et au savon, la friction au gel hydro-alcoolique, la distanciation physique, le port de masques et l'isolement des personnes contaminées. Par ailleurs, la présence d'ARN viral dans le sang, le lait maternel, les urines, les selles ou le sperme a fait évoquer les possibilités d'une contamination sanguine, intra-utérine, oro-fécale ou sexuelle qui n'ont toutefois pas été démontrées à ce jour bien que quelques cas suspects ont été rapportés dans la littérature (28-30).

Entrée du virus dans la cellule hôte et cycle de réplication

L'attachement du virus à la cellule hôte est initié par les interactions entre la protéine S et le récepteur des cellules cibles. La protéine S du SARS-CoV2 utilise le récepteur ACE2 pour rentrer dans la cellule hôte. Ce récepteur est une protéine membranaire de type I présente en particulier à la surface des cellules épithéliales des poumons, du nez, du cœur, de l'intestin et des reins. Le SARS Co 2 peut donc infecter tous ces organes, c'est pourquoi les patients atteints de COVID 19 présentent une grande diversité de symptômes (5). La liaison de la sous-unité S1 de la protéine S au récepteur ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous-unité S2 et permettant donc l'endocytose puis la fusion (20,31). Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2 réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase serine) (32). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (33-35). Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié (figure 2). Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN- polymérase ARN dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti sens appelés ARN sou-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (20,31). La connaissance du cycle viral est indispensable pour développer des stratégies (médicaments et /ou vaccins) efficaces contre ce virus.

Effets cytopathogènes et dysrégulation de la réponse immunitaire

Le mécanisme pathogénique exact du SARS-CoV-2 n'est pas encore bien élucidé. En général lorsqu'un virus pénètre dans l'organisme, le système immunitaire met en place l'immunité innée non spécifique capable de détruire les agents infectieux. Ensuite c'est l'immunité spécifique adaptative qui intervient via les lymphocytes T et B. Dans environ 80 % des cas le système immunitaire parvient à juguler l'infection. Par contre, dans 15 à 20 % des cas une deuxième phase peut débuter environ 10 jours après le début des symptômes. Elle

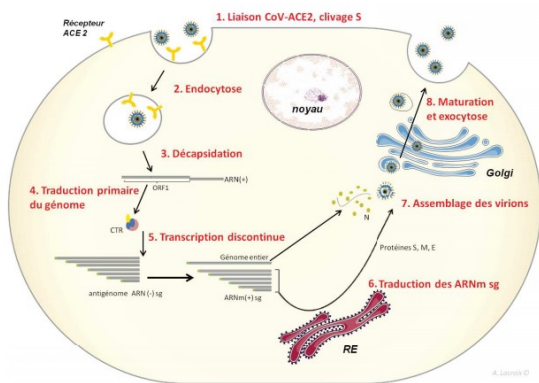


Figure 2. Schéma du cycle de réplication du Sars-Cov2. RE : réticulum endoplasmique, Golgi : appareil de Golgi, CTR : complexe de transcription/répliques : protéine de Spicule, M : protéine de Membrane, E : protéine d'enveloppe, ACE2 : Enzyme de conversion 2 de l'angiotensine.

est caractérisée par une forte réaction inflammatoire appelée orage cytokinique responsable de complications sévères (36). Des études réalisées chez les patients ayant une forme sévère de la COVID-19, ont montré une baisse drastique des lymphocytes TCD4, TCD8, Cellules B et les NK ainsi qu'une diminution du pourcentage des monocytes, éosinophiles et basophiles (37). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral. Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-kb). L'activation de ces facteurs entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (Interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chémokines). La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale innée permettant l'inhibition de la réplication virale et la protection des cellules non infectées. L'existence de deux types de réponse INF à l'infection a été rapportée (38). Dans un premier groupe de patients il a été noté une sécrétion d'INF-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale. Dans le second groupe de patients la réponse IFN-1 est faible favorisant la réplication virale. Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection virale, sont à l'étude (38,39). La réponse adaptative démarre une semaine après l'infection, grâce à l'activation des lymphocytes T spécifiques CD4 et CD8 par les cellules présentatrices de l'antigène représentées essentiellement par les cellules dendritiques et via le complexe majeur d'histocompatibilité. Cette réponse spécifique est toujours mixte et associe des effecteurs cellulaires notamment la différenciation de cellules TCD4 effecteurs, TCD8 cytotoxiques et la production d'anticorps spécifiques. En cas de réponse immunitaire amplifiée, il se produit une réaction inflammatoire excessive qui est due à une hypersécrétion cytokinique. Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF- α). De même, un taux élevé de La C-réactive protéine (CRP) et des D-dimères ont été trouvés (4, 8, 9, 36). Ces cytokines pro-inflammatoires peuvent conduire à un état de choc cytokinique avec une atteinte multiviscérale (4). Cette hypersécrétion des cytokines pourrait s'expliquer par l'activation des gènes de la voie de NF-kB et par

l'hémophagocytose lympho-histiocytaire (40-42). Le taux plasmatique d'IL-6, considéré comme une cytokine importante contribuant au syndrome d'activation macrophagique, augmente de façon plus significative chez les patients sévères de COVID-19 (42,43). Ce qui souligne l'intérêt de l'utilisation du Tocilizumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-6) comme traitement des formes graves et critiques de la COVID-19 (44).

Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Dans la phase précoce de la maladie, les anticorps IgM commencent à apparaître, de manière inconstante, dans les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes avec un temps moyen de séroconversion de 10 à 11 jours. Ils sont habituellement bien détectables après 15 jours, avec un taux de séroconversion proche de 100 %, mais ils diminuent ensuite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines. Les IgG sont généralement détectables 15 jours après le début de l'infection, et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à la 5^{ème} ou 6^{ème} semaine après le début des symptômes (33,45,46). La détection de ces anticorps peut contribuer au diagnostic biologique de la COVID-19 en complément avec la RT-PCR. Le pouvoir neutralisant de ces anticorps induits a été démontré mais des questions restent posées quant à leur durée de protection (47). De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique des patients avec forme sévère (47). Il a aussi été décrit la production des anticorps dits facilitants permettant l'entrée du virus dans les cellules et aggravent la maladie (48). Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue et le virus Zika (48). D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection, cette question cruciale est au cœur des travaux de recherche (47).

Maladie thrombotique

De nombreuses études ont constatées chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, une augmentation du taux des D-dimères, un allongement du taux de prothrombine et une thrombopénie (49-51). Quant à la présence ou non d'une coagulation intra-vasculaire disséminée, les données sont contradictoires (50,52), mais le principal constat des différentes études est la survenue fréquente de thromboses veineuses et d'embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19 et ce malgré l'anticoagulation préventive (53,54). Les mécanismes physiopathologiques, pouvant prédisposer à la survenue de ces événements thrombotiques, sont probablement multifactoriels. Les patients avec COVID-19 peuvent combiner plusieurs facteurs (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite, un état infectieux et une décompensation respiratoire). D'autre part, la tempête de cytokines pro-inflammatoires à valence procoagulante, le SDRA, l'hypoxie, et peut-être l'action directe du virus sur les cellules endothéliales (55-57).

CONCLUSION

La COVID-19 est une maladie infectieuse émergente à SARS-CoV2 responsable d'une pandémie mondiale. Elle continue à progresser. La transmission se fait principalement par les gouttelettes respiratoires. Quinze pour cent des patients développent des formes graves. Le taux de mortalité varie entre 0,5 et 3 % ; il augmente avec l'âge et en cas de

comorbidités. Les mécanismes physiopathologiques de cette infection ne sont pas bien définis. Ils impliquent des phases virales, inflammatoires, thrombotiques et une dysrégulation du système immunitaire dont la compréhension approfondie pourrait accroître les possibilités thérapeutiques spécifiques.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 (8) : 727-733
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*. 2020 ; 395 (10228) : 949-950
3. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015 ; 18 (4) : 398-401
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 ; 55 (3) : 105924
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 ;26(7):1017-1032
6. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Reports-World Health Organization (WHO).
7. Stephen A. Lauer, Kyra H. Grantz, Qifang Bi et Forrest K. Jones, « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application ». *Ann Intern Med*. 2020 ; 172 (9) : 577-582.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
10. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ (Clin Res Ed)* 2020;368:m792
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 ; 323 (11) : 1061-1069
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 : 10
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020
14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in children. *N Engl J Med*. 2020
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 ; 46 (5) : 846-848
16. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020
17. Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguere T. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and androgen receptor. 2020. Progrès en urologie Sous presse, revue pré-épreuve. Disponible en ligne le 22 mai 2020
18. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019, 17 : 181-192
19. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 ;579 : 259-265
20. Wilde AH, Snijder E J, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018 ; 419 : 1-42
21. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 :1260-1263
22. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*. 2020; 30(20): 1578
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B et al. Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 382;8 727-733
24. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020
25. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1564-1567
26. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323 (16):1610-2
27. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 (16) : 1564-1567
28. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843-1844
29. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020 :1443
30. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020 ; e204621
31. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 (14) : 523-534
32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020
33. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020
34. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020 ; 176 : 104742
35. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2)
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 ; 395 (10223) : 497-506
37. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 ; 17 (5) :533-535
38. Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano I, Miao VN, Cao Y, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30500-6
39. Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *BioRxiv*. 2020
40. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020

41. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:7809-7814
42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 : 1033-1034
43. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537
44. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 ; 117(20):10970-10975
45. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020
46. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F et al SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv*. 2020
47. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020 ; 323 (16) :1582-1589
48. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 ; 395 : 507-513
50. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020: 1-4
51. Tang N, Li D, Wang X, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 ; 18 (4) : 844-847
52. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 : 21
53. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 ; 191 : 9-14
54. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020
55. Gando S, Levi M, Toh C.-H Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 ; 2 : 16037
56. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019 ; 181 : 77-83
57. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 ; 395 : 1417-1478

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net



Manifestations Cliniques de la COVID-19

*Clinical Manifestations of COVID-19*Latifa Marih^{1,2}, Mustapha Sodqi^{1,3}

¹Service des Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd - Maroc

²Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

³Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Correspondance à :
Latifa MARIH
marihlatifa@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S713>

Historique de l'article :

Reçu le 23 juillet 2020
Accepté le 9 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Sodqi M, Marih L.
Manifestations cliniques de la COVID-19. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S9-S13. <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S713>

RÉSUMÉ

La COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2). Cette pathologie constitue un problème majeur de santé publique. La proportion de patients asymptomatiques parmi les patients infectés est inconnue et varie de 5 à 75 % dans la littérature. Chez les patients symptomatiques, la présentation clinique la plus fréquente est celle d'une infection respiratoire aiguë avec fièvre, toux sèche et dyspnée. Les patients atteints d'une maladie grave peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc, des manifestations thromboemboliques, une défaillance multiple d'organes et sont à risque de décès. Des signes cliniques extra-respiratoires variables ont été souvent rapportés pouvant être parfois isolés ou associés aux signes respiratoires. Ces manifestations peuvent être digestives, cardio-vasculaires, ORL, dermatologiques, hépatiques, rénales, neurologiques, hématologiques et oculaires. Il convient pour chaque praticien de connaître ces différents tableaux cliniques afin d'éviter tout retard diagnostique de la maladie.

Mots-clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; Pneumonie ; manifestations extra-respiratoires.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2). This pathology constitutes a major public health problem. The proportion of asymptomatic patients is unknown and ranges from 5 to 75% in the literature. In symptomatic patients, the most common clinical presentation is acute respiratory infection with fever, dry cough and dyspnea. Patients with severe illness may develop acute respiratory distress syndrome (ARDS), shock, thromboembolic manifestations, multiple organ failure and are at risk of death. Variable extra-respiratory manifestations have often been reported which can sometimes be isolated or associated with respiratory signs. These manifestations can be digestive, cardiovascular, ENT, dermatological, hepatic, renal, neurological, hematological and ocular. It is advisable for each practitioner to know these different clinical pictures in order to avoid any diagnostic delay of the disease.

Keywords: COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; Pneumonia ; Extra-respiratory manifestations.

INTRODUCTION

En décembre 2019, les premiers cas de pneumonies dues à un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 ont été décrits en Chine. Début mars 2020, cette maladie, désormais appelée COVID-19, a été déclarée pandémie par l'OMS. L'infection par le SARS-CoV-2 reste bénigne dans 80 % des cas ; elle est grave dans 15 % des cas et critique dans 5 % des cas. Dans les cas plus graves les patients développeraient un Syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dans un délai médian de huit jours après les premiers symptômes. La mortalité liée au SDRA est élevée, autour de 50 % (1). Contrairement à l'impression initiale d'une expression essentiellement respiratoire de l'infection, de nombreuses atteintes sont maintenant décrites dans les formes graves de COVID-19 notamment cardiaques, hépatiques, intestinales, neurologiques, ORL, conjonctivales et cutanées. Cette atteinte multi-organes témoigne d'une diffusion systémique du virus et d'une réponse immunologique et inflammatoire incontrôlée (2). En tant que nouvelle maladie infectieuse émergente, il est essentiel de comprendre et d'identifier les

principales caractéristiques cliniques des patients COVID -19 pour aider à la détection précoce et à l'isolement des personnes infectées, ainsi qu'à minimiser la propagation de la maladie.

MANIFESTATIONS CLINIQUES**Formes asymptomatiques**

La majorité des patients présenterait une période d'incubation pouvant aller de 1 à 14 jours avec une médiane de 5 à 6 jours (3). La proportion des patients asymptomatiques n'est pas encore connue ; elle varie entre 5 à 75 % selon les études (4, 5). L'OMS estime que 80 % des cas sont légers ou asymptomatiques. De plus les caractéristiques cliniques et la réponse immunitaires chez les patients asymptomatiques n'ont pas été bien décrites. Une étude récente réalisée sur 178 patients infectés par le SARS-CoV2, rapporte que 20,8 % des patients étaient asymptomatiques. Dans cette étude, la durée médiane de l'excrétion virale dans le groupe asymptomatique était de 19 jours et elle est significativement plus longue chez les patients asymptomatiques par rapport aux

patients symptomatiques. Quant à la réponse immunitaire il a été constaté que durant la phase aiguë de la maladie, le taux des Immunoglobulines IgG spécifique était significativement plus faible chez les patients asymptomatiques par rapport aux patients symptomatiques. (6). Compte tenu de la similitude de la charge virale entre les patients asymptomatique et les patients symptomatiques, la transmission par les patients asymptomatique est possible et de plus en plus prouvée (6). Ainsi la détection et l'isolement précoce des cas asymptomatiques pourraient donc être utiles pour la lutte contre l'épidémie (7).

Manifestations respiratoires

La majorité des patients développent des signes respiratoires pouvant aller de la simple toux ou gêne laryngée jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). La fièvre, la toux et la dyspnée étaient les symptômes les plus courants chez les patients atteints de pneumonie au COVID-19, compatibles avec la manifestation d'infections des voies respiratoires inférieures. Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable la COVID-19 des autres infections respiratoires virales (8). L'installation des symptômes se fait progressivement sur plusieurs jours, contrairement à la grippe qui débute brutalement. La fièvre a été notée chez 77 % à 98 % des patients. Elle n'est pas toujours le premier signe de la maladie, elle peut apparaître après la toux. Sur une étude de 1 099 cas, seules 44 % des personnes étaient fébriles à leur admission, d'autres sont devenues fébriles après leur admission, et 11 % des cas n'avaient pas de fièvre (8). L'absence ou le retard d'apparition de la fièvre rend difficile le diagnostic précoce de l'infection. La toux, retrouvée chez 57 à 82 % des cas, est le plus souvent sèche, mais peut être productive avec des expectorations parfois hémoptoïques surtout dans les formes graves. La dyspnée a été retrouvée chez 18 à 57 % de cas. L'évolution peut se compliquer dans 20 % des cas d'un SDRA avec recours à la ventilation mécanique dans 12,3% des cas (8-10). D'autres signes secondaires ont été objectivés notamment la fatigue (29 à 69 %), les myalgies (11 à 44 %), les douleurs pharyngées (5 à 17 %), les céphalées (6 à 8 %) et la rhinite (5 %) (8-11).

Selon la gravité clinique, la commission nationale de santé chinoise a proposé la classification suivante comprenant quatre catégories de patients (12) :

- *Cas bénins* : les patients ayant des symptômes cliniques minimes sans pneumonie à l'imagerie.
- *Cas modérés* : les patients présentent des symptômes tels que fièvre et autre symptômes respiratoires avec pneumonie à l'imagerie.
- *Cas graves* : détresse respiratoire avec une fréquence ≥ 30 / mn; saturation pulsée en oxygène (SpO_2) $\leq 93\%$ au repos et indice d'oxygénation (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmHg
- *Cas critiques* : insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, présence de signes de choc associée à une autre défaillance d'organe nécessitant une hospitalisation en soins intensifs.

Certains facteurs de risque cliniques de décès liés à la pneumonie COVID-19 ont pu être identifiés, notamment la comorbidité liée à certaines pathologies telles le diabète, l'asthme sévère, l'hypertension artérielle et d'autres pathologies cardiovasculaires, l'obésité morbide, ainsi que les maladies entraînant des désordres immunitaires (13, 14).

Les signes radiologiques décrits au cours de l'infection à SARS-COV2 ne sont pas spécifiques et peuvent être similaires à ceux d'autres pneumonies virales. Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des opacités en verre dépoli de siège périphérique, sous-pleural, postéro-basal, bilatéral et non systématisé avec un caractère multifocal asymétrique et une étendue variable limitée à de petites plages infra-centimétriques ou plus étendues (figure 1) (15).

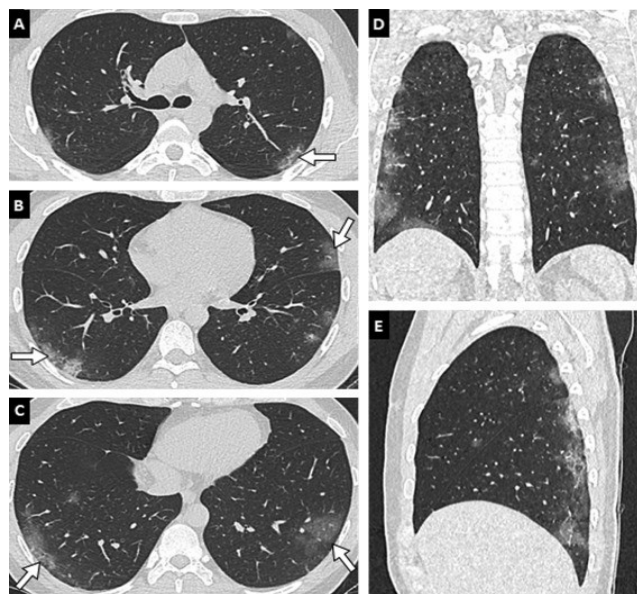


Figure 1. Présentation scanographique typique de pneumonie COVID-19. Scanner thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales, prédominantes dans les régions postérieures.

Il n'y a en règle pas de nodules, d'adénopathies, d'excavation ou d'épanchement pleural. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississements péri-bronchovasculaires, de dilatations vasculaires péri ou intra-lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse (16,17). L'évolution peut se faire vers des aspects de pneumonie organisée, et les formes graves se caractérisent par des condensations alvéolaires étendues. Cependant, un scanner thoracique normal ne peut pas exclure le diagnostic d'infection par le SARS- CoV-2 (15-17). Chez les patients asymptomatiques ou dans les deux jours suivant l'apparition des symptômes, la TDM thoracique a une sensibilité d'environ 50 % pour le diagnostic de la COVID-19, comparée au test RT-PCR (15). Lorsque effectuée plusieurs jours après l'apparition des symptômes, la TDM thoracique a une sensibilité diagnostique de plus de 90 %, mais une spécificité diagnostique de moins de 60% (15, 18, 19). L'utilité de la TDM thoracique réside plutôt dans l'investigation de complications suspectées comme une embolie pulmonaire, un empyème, un abcès ou un épanchement pleural, par exemple suite à une radiographie négative ou équivoque chez un patient présentant des signes physiques d'infection respiratoire, des signes vitaux anormaux ou d'autres facteurs de risque de complications graves.

MANIFESTATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Manifestations Digestives

Les symptômes digestifs ont été rapportés dont la fréquence, initialement considérée comme faible, semble toucher plus de la moitié des patients à des degrés divers. Ils se manifestent principalement par une anorexie, une diarrhée, des nausées, vomissements et/ou des douleurs abdominales (20). Des formes digestives isolées ou pouvant précéder les signes respiratoires sont décrites avec la diarrhée au premier plan clinique (20). L'atteinte digestive au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est expliquée par le fait que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, l'excrétion du virus dans les selles est prolongée et la présence d'un infiltrat lympho-plasmocytaire et un œdème du chorion avec présence de la protéine de la capsid virale dans l'estomac, le duodénum et le rectum (21, 22). Ceci qui corrobore la possible transmission oro-fécale du SARS-CoV-2. Quant à l'atteinte hépatique, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (cytolyse hépatique, cholestase ou ictère) et l'expression de l'ACE2 essentiellement dans les voies biliaires est plutôt en faveur d'une étiologie multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale (23,24).

Au total, la présence de signes digestifs (diarrhée, douleurs abdominales) associés ou non à des signes respiratoires, en particulier chez les personnes âgées, doit faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période épidémique.

Manifestations ORL

En mars 2020, des alertes relatives à la prévalence élevée des symptômes d'anosmie (perte partielle ou totale de l'odorat) et de dysgueusie (perte partielle ou totale du goût) chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, ont été lancées. Une étude européenne récente, auprès de 417 patients atteints de forme bénigne ou modérée de Covid-19 confirmée, a rapporté une hyposmie ou une anosmie et une agueusie ou une dysgueusie de survenue brutale dans respectivement 88 % et 85,6 % des cas (25, 26). Ces troubles du goût et de l'odorat étaient plus fréquents chez les femmes, et souvent associés à d'autres symptômes de Covid-19 (toux, myalgies, anorexie, diarrhée, fièvre, céphalées ou asthénie dans plus de 45% des cas), mais les troubles olfactifs précédaient les autres symptômes ORL dans 11,8 % des cas ou apparaissaient simultanément dans 22,8 % des cas. La rhinorrhée et les maux de gorge ne sont rapportés que dans 4,34 % et 7,93 % des cas, respectivement. En termes d'évolution, les auteurs concluent à la réversibilité des troubles olfactifs dans les 10 jours suivant la résolution des autres signes de Covid-19 dans au moins 25,5 % des cas (27). Au plan physiopathologique le délai de survenue des anosmies et dysgueusies n'est pas en faveur d'un mécanisme post infectieux tel qu'observé dans d'autres infections respiratoires. Par contre, l'invasion du bulbe olfactif par le SARS-CoV-2 pourrait expliquer la survenue de ces troubles olfactifs (28). Au total, la survenue brutale d'une anosmie et/ou agueusie, en l'absence de rhinite associée, doit faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période épidémique.

Manifestations Cardiovasculaires

L'atteinte cardiovasculaire au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est prouvée dans de nombreuses études. Elle est occasionnée par différents mécanismes directs et indirects. Les patients ayant déjà des comorbidités cardiovasculaires

sont plus à risque d'un mauvais pronostic. L'atteinte cardiaque est estimée entre 7 et 17 % en fonction des séries, et constitue 59 % des décès relatifs au SARS-CoV-2 (29). Des atteintes myocardiques aiguës (syndromes coronariens aigus, arythmies, myocardites aiguës) ont été rapportées au cours de l'infection à SARS-CoV2 et sont associées à une mortalité plus élevée (30,31). Ces atteintes ont été documentées par une élévation de la troponine et des modifications électrocardiographiques et/ou écho-cardiographiques. Ces lésions peuvent résulter de divers mécanismes : atteinte virale directe, réaction inflammatoire de l'organisme, hypoxie et choc, toxicité adrénergique. Les événements thrombo-emboliques (thromboses veineuses et embolies pulmonaires) sont fréquents au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 surtout dans les formes graves. Plusieurs facteurs sont incriminés : une immobilisation prolongée, l'inflammation responsable d'un état d'hypercoagulabilité et d'endothélite. C'est pourquoi il faut appliquer les protocoles déjà approuvés de prophylaxie thromboembolique (32).

Étant donné que le récepteur ACE2 est la porte d'entrée du SARS-CoV-2, plusieurs études ont discuté l'interaction entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARAI) qui peuvent soit augmenter la sensibilité au virus soit potentialiser la fonction pulmonaire de l'ACE2. Mais en l'absence de données cliniques suffisantes, on ne recommande ni l'introduction du traitement par IEC ou ARAII, ni l'arrêt de ce traitement chez les patients atteints de COVID-19 déjà sous ce traitement (IEC/ARAI) pour HTA, insuffisance cardiaque, ou cardiopathie ischémique (33).

Manifestations Neurologiques

Des symptômes neurologiques ont été rapportés chez des patients atteints de COVID-19, tels que céphalée, vertiges, myalgie et anosmie, ainsi que des cas d'encéphalopathie, d'encéphalite, d'encéphalopathie hémorragique nécrosante, d'accident vasculaire cérébral, de crises d'épilepsie (34,35). L'incidence des complications neurologiques du SARS-CoV-2 est inconnue. Les patients atteints de COVID-19 sévère sont plus susceptibles de présenter des symptômes neurologiques que ceux présentant des formes légères. Une dizaine de syndromes Guillain-Barré (GBS) liés au COVID-19 ont été signalés (36). À ce jour, seuls 2 cas de méningite ou d'encéphalite avec des preuves de détection virale du SARS-CoV-2 dans le LCR sont rapportés (37, 38). Les mécanismes physiopathologiques et étiologiques ne sont pas connus. Une invasion directe du SNC, une propagation rétrograde à partir des terminaisons nerveuses périphériques, l'orage inflammatoire via les cytokines et/ou des phénomènes dysimmunitaires pourraient expliquer la survenue de ces troubles neurologiques (34,39,40).

Manifestations rénales

Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés) (41) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité (42). Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients) (42,43). Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontrée. Le mécanisme d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé (44,45).

Manifestations Cutanées

Plusieurs études ont rapporté des manifestations cutanées vasculaires (Macules violacées, livedo, purpura, engelure, angiome) et inflammatoires (érythème, vésicule, urticaire) (46,47). Récemment, des manifestations cutanées type syndrome de Kawasaki ont été signalées (48). Cependant, les manifestations cutanées observées chez les patients atteints de COVID-19 ne peuvent pas être attribuées au virus. Les coinfections ou complications médicales doivent être prises en compte. Des examens muco-cutanés complets, l'analyse d'autres caractéristiques cliniques systémiques et la corrélation histopathologique seront essentiels pour comprendre les mécanismes physiopathologiques.

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires à type de conjonctivite et de kérato-conjonctivite ont été décrites surtout dans les formes graves (49). Deux patients ont eu des résultats positifs de PCR sur le prélèvement conjonctival (49). Quelques rares cas d'atteinte de la rétine ont également été retrouvés à la tomographie par cohérence optique (OCT) chez des patients atteints de COVID-19 (50).

CONCLUSION

L'infection par le virus SARS-CoV-2 est une zoonose émergente qui pose un problème majeur de santé publique. Au début de l'épidémie le tableau clinique était dominé par une atteinte respiratoire de sévérité variable, allant du simple rhume à des formes graves pouvant évoluer vers un SDRA surtout en cas de comorbidités. Ensuite sont apparues d'autres manifestations cliniques extra-respiratoires notamment digestives, ORL, cardiovasculaires, neurologiques, rénales, cutanées et ophtalmologiques qui ont fait de cette maladie une pathologie complexe avec un grand polymorphisme clinique (tableau 1). La connaissance des différents signes cliniques, de la part des cliniciens, est fondamentale pour un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate. L'épidémie de COVID-19 nécessite une mise à jour constante de nos connaissances sur cette infection.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Tableau 1. Les principaux signes cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2.

Signes cliniques	Guan (n= 1099)	Wu (n= 201)	Zhou (n=191)
Fièvre	88,7%	93,5%	94%
Toux	67,8%	81,1%	79%
Expectorations	33,7%	41,3%	23%
Dyspnée	18,7%	39,8%	ND
Myalgies	14,9%	32,3%	15%
Asthénie	38,1%	32,3%	23%
Rhinite	4,8%	ND	ND
Diarrhée	3,8%	Non dispo	5%
Nausées/vomissements	5%	Non dispo	4%
Céphalées	13,6%	Non dispo	Non dispo

RÉFÉRENCES

- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 : e200994
- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517-1520
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020
- Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, Chen H, Wang D et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020 Apr;80(4):401-406.
- Day M. Covid-19: Identifying and Isolating Asymptomatic People Helped Eliminate Virus in Italian Village. *BMJ.* 2020; 368: m1165
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020 Jun 18.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;41(2): NEJMc2001737
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; p. e200994
- C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506
- National Health Commission of the PRC. <http://en.nhc.gov.cn/Consulté le 12 avril 2020>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; p. e200994
- Lodé B, Jalaber C, Orclé T, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19 [Imaging of COVID-19 pneumonia] [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle.* 2020
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaeezad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 ; 215(1):87-93.
- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT Manifestations of New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pictorial Review. *Eur Radiol.* 2020 ; 19:1-9.
- Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020 ; 3:201237.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 Feb 26;200642
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833
- Lamers MM, Beumer, Jvan der Vaart J, Knoop K, Puschhof J, Breugem TI et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020;eabc1669
- Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, Rio RS, Targher G, Byrne CD et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8: 8-24

24. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5: 428-430, 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study article 11. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 6:1-11
26. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9
27. Benezit F et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
28. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:1
29. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18):2352-2371.
30. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020: 1-3
31. Doyen D, Mocer P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020
32. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2 (2018), pp. 3257-3291
33. El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 2020 ;69 : 107-114
34. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020:10
35. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020: 201187
36. El Otmani H, B. El Moutawakil B, M.A. Rafai, N. El Benna, C. El Kettani, M. Soussi, et al. COVID-19 and Guillain-Barré syndrome: more than a coincidence! *Rev Neurol.* 2020
37. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020
38. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *China Xiv* 2020
39. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 ; 368
40. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 : 10
41. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323 : 1612-1614
42. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97: 829-838
43. M. Cao, D. Zhang, Y. Wang, Y. Lu, X. Zhu, Y. Li, et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv.* 2020
44. Ransick A, Lindström NO, Liu J, Zhu Q, Guo J-J, Alvarado GF et al. Single-cell profiling reveals sex, lineage, and regional diversity in the mouse kidney. *Dev Cell.* 2019; 51: 399-413
45. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020
46. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020
47. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020; 98: 75-81
48. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M et al. Missed or Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease During the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *J Pediatr.* 2020; 222: 261-262
49. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, X. Qu X, Liang L et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020: e201291
50. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):1610

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net



Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV2

*Diagnosis of SARS-CoV2 infection*Latifa Marih^{1,2}, Mustapha Sodqi^{1,3}

¹Service des Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd – Maroc

²Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

³Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Correspondance à :
Latifa MARIH
marihlatifa@hotmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S714>

Historique de l'article :

Reçu le 23 juillet 2020

Accepté le 11 août 2020

Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Marih L, Sodqi M.
Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV2. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S14-S17. <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S714>

RÉSUMÉ

Le diagnostic de l'infection par le SARS-Cov-2 repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. L'infection par le SARS-Cov-2 se manifeste principalement par des signes respiratoires. Parfois, des manifestations extra-respiratoires peuvent être le premier ou le seul symptôme de COVID-19, avant la fièvre ou les signes respiratoires. Les anomalies biologiques pouvant orienter précocement vers une infection par le SARS-CoV-2 sont la lymphopénie, une C Réactive Protéine (CRP) augmentée. Le scanner thoracique semble utile pour identifier des images compatibles avec la COVID-19. Les tests sérologiques pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires par RT-PCR, méthode de choix pour mettre en évidence la présence du virus SARS-CoV-2.

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

ABSTRACT

The diagnosis of SARS-Cov-2 infection is based on a variety of clinical, biological and radiological arguments. SARS-Cov-2 infection is mainly manifested by respiratory signs. Sometimes extra-respiratory manifestations may be the first or the only symptom of COVID-19, before fever or respiratory signs. Laboratory abnormalities that may lead early to infection with SARS-CoV-2 are lymphopenia and an increased C Reactive Protein (CRP). The chest scanner seems useful for identifying images compatible with COVID-19. Serological tests could provide additional diagnostic information to molecular tests by RT-PCR that constitute the method of choice for the detection of the SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; Diagnosis; RT-PCR SARS-CoV-2; Serological Tests

INTRODUCTION

L'identification et l'isolement rapide des personnes infectées par le SARS-CoV-2 sont la pierre angulaire du contrôle de la pandémie. Le diagnostic présomptif de la COVID-19 repose sur l'association des arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Du fait du polymorphisme clinique et de la non spécificité des anomalies biologiques et radiologiques de la COVID-19, la confirmation de l'infection par le SRAS-CoV-2 est basée sur la mise en évidence de l'ARN viral grâce au test d'amplification quantitative en chaîne de la transcriptase inverse polymérase (RT-PCR) qui constitue le gold standard en matière de diagnostic biologique (1,2).

SIGNES CLINIQUES D'ORIENTATION DE LA COVID-19 (3,4)

Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable la COVID-19 des autres infections respiratoires virales (3,5). Les signes cliniques permettant d'orienter les cliniciens vers le diagnostic de la COVID 19 sont les signes d'infection respiratoires tels que la toux, la fièvre et la dyspnée (5,6). D'autres

symptômes peuvent aussi constituer des éléments d'orientation à savoir la survenue brutale et inexpliquée d'une asthénie, de myalgies, de céphalées, ou l'apparition de maux de gorge, d'une anosmie ou d'une agueusie qui sont évocateurs de Covid-19 en période épidémique (6). Enfin, Nous attirons l'attention des cliniciens que l'infection par le SRAS-CoV-2 peut présenter de nombreux symptômes extra-respiratoires, notamment des manifestations cardiaques, gastro-intestinales, rénales, hépatiques, neurologiques, oculaires, cutanées et hématologiques. Parfois, ces manifestations extra-respiratoires peuvent être le premier ou le seul symptôme de la COVID-19, avant la fièvre ou les manifestations respiratoires (7-9).

SIGNES BIOLOGIQUES D'ORIENTATION DE LA COVID-19

Les principales anomalies biologiques pouvant orienter précocement vers une infection COVID-19 sans pour autant être spécifiques, sont la lymphopénie et une C Réactive Protéine (CRP) augmentée (3,10). Une leucopénie, une leucocytose et une lymphopénie ont été rapportées dans 84 % des cas (3). La lymphopénie semble la plus courante et elle est quasi constante dans les cas sévères et graves de la maladie (7,10,11). Cette lymphopénie

s'étend sur les populations CD4, CD8 et Nk sans déséquilibre du ratio CD4/CD8 (12). Les différentes anomalies biologiques sont citées dans le tableau 1.

Tableau 1. Signes biologiques de l'infection par le SARS-CoV2

Signes biologiques	Guan (3)	Wu (15)	Zhou (14)
Lymphopénie	83,2%	64%	40%
Thrombopénie	36,2%	18,8%	7%
Élévation de la CRP	60,7	85,6	ND
Hyperferritinémie	ND	78,5%	80%
Élévation de la créatinémie	1,6%	4,5%	4%
Élévation des ASAT/ALAT	21,3	21,7	31
Élévation des LDH	41%	98%	13%
Diminution du TP	ND	2,1	94
Hypoalbuminémie	ND	Médiane	Médiane
		32g/L, 98,5%	32,3
Augmentation des D-dimères	46,4%	23,3%	42%
Élévation de la troponine	ND	ND	17%

Abbréviations : *ND* : non disponible ; *LDH* : lactate déshydrogénase ; *ASAT* : aspartate-amino-transférase ; *ALAT* : alanine-amino-transférase ; *TP* : temps de prothrombine.

Une mention particulière doit être faite pour la procalcitonine qui ne semble pas substantiellement modifiée chez les patients atteints de COVID-19 à l'admission, mais l'augmentation progressive de sa valeur reflète probablement la surinfection bactérienne (13). Parmi ces anomalies biologiques certaines étaient associées à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité et qui sont la lymphopénie, l'augmentation des paramètres suivants : des polynucléaires neutrophiles, des D-dimères, des LDH, de la bilirubine, de la troponine, de la CRP, de la procalcitonine et de l'interleukine-6 circulante), la baisse du TP, l'hypoalbuminémie, la cytolysé hépatique et l'insuffisance rénale (14-16).

SIGNES RADIOLOGIQUES D'ORIENTATION DE LA COVID-19

La tomodensitométrie (TDM) thoracique joue un rôle important dans le diagnostic, la surveillance et l'évaluation de la gravité de la maladie. Elle a été utilisée comme outil diagnostique compte tenu de la présentation souvent caractéristique des lésions avec une sensibilité allant jusqu'à 98 % (17). Cependant, au début de la maladie, elle peut être normale chez 15 à 20 % des patients symptomatiques (3). Le scanner thoracique initial réalisé sans injection de produit de contraste est indiqué à ce jour en cas de probabilité pré-test élevé notamment pour des symptômes à type de dyspnée, polypnée, ou désaturation relevant d'une prise en charge hospitalière. Dans les formes graves avec suspicion d'embolie pulmonaire le scanner doit être réalisé avec une injection de produit de contraste (17). Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, asymétriques, bilatérales, périphériques sous-pleurales, souvent postérieures et basales (17, 18, 19). Néanmoins ces images scanographiques peuvent exister au cours d'autres pneumonies virales ou atypiques. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, de bronchogramme aériens, d'épaississement péri broncho-vasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse. Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. La radiographie et l'échographie thoracique ne sont pas recommandées dans le dépistage ou le diagnostic du COVID-19, leurs performances apparaissent nettement inférieures à celles du scanner (3,20).

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

En plus de des signes cliniques, biologiques et radiologiques qui contribuent au diagnostic du COVID-19, la confirmation de cette infection virale repose sur la mise en évidence de l'ARN du SARS-CoV-2 par la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-PCR) dans des échantillons biologiques et constitue le pilier ou gold standard (1,2). Il existe deux types de tests de diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 ; les tests de détection directe du virus et les tests indirects ou sérologiques de recherche des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2.

La réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel : RT-PCR

La recherche d'ARN viral par RT-PCR reste la technique de référence. Il apporte le diagnostic de certitude par la détection du génome viral du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques (1,2). Elle est utile à la phase aigüe de l'infection virale où la réplication du virus est active et son efficacité décroît à mesure que le taux des anticorps (AC) produits par l'organisme augmente (21). Elle est réalisée sur des prélèvements naso-pharyngés, oro-pharyngés ou des prélèvements des voies respiratoires basses (le lavage broncho-alvéolaire, les aspirations endo-trachéales) (21). Les expectorations et la salive peuvent également être analysées par RT-PCR (21,22). Les échantillons doivent être prélevés par un personnel formé doté d'équipements particuliers idéalement dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes en respectant les mesures de prévention de contamination, et l'analyse de l'échantillon doit être faite le plus tôt possible après le prélèvement (23). Les échantillons collectés peuvent être mis au réfrigérateur à 4°C pendant un maximum de 3 jours et être traités par le laboratoire dans ce laps (23). Elle permet aussi de quantifier la charge virale dans un échantillon. Sa mesure est faite par le cycle seuil appelé (Ct) qui correspond au nombre de cycles de réplication nécessaires pour produire un signal fluorescent. Plus la valeur du Ct est basse plus la charge virale est élevée. Cette positivité commence à diminuer en moyenne à la troisième semaine et devient par la suite indétectable (20,24). Au-delà de ce délai un résultat PCR positif ne signifie pas nécessairement la présence d'un virus viable (24). D'après les données de la littérature, la spécificité de la PCR est excellente (99 %) mais sa sensibilité varie entre 56 et 83 % (24-26). Cette sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage, de la qualité du test, de l'équipe de test et de la prévalence de la maladie dans la population testée (23, 24, 27).

En pratique, dans la majorité des cas, un test négatif permet d'infirmer le diagnostic de la COVID-19. Cependant, la valeur Prédictive négative du test, qui diminue avec l'augmentation de la prévalence de la maladie dans la population, doit être interprétée avec prudence et un deuxième test peut être indiqué pour le patient présentant plusieurs symptômes évocateurs et qui est issu d'une population où la prévalence de la COVID-19 varie entre 40 et 50 % (28,29). La RT-PCR a également été utilisée sur d'autres types d'échantillons, notamment des échantillons de sang ou de matières fécales, mais ceux-ci ne sont jamais utilisés pour le diagnostic de la COVID-19 (23).

Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV2

Ce sont des tests de type bandelette, immunochromatographiques ne nécessitant pas d'équipement développé et permettent la détection rapide de l'antigène du SARS-CoV-2

sur un échantillon naso-pharyngé (29,30). Ils utilisent des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes viraux (protéines N et S) et qui sont visibles à l'œil nu au moyen de particules chromatographiques. Ces tests ont été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. A ce titre ce sont des tests de screening rapide, et constituent une alternative à la RT-PCR permettant de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce sont des tests spécifiques mais très peu sensibles car dépendent fortement de la charge virale des patients. Ces tests ont une sensibilité < 60 % et une spécificité de 99,5 % (31). Cette faible sensibilité constitue donc un obstacle majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-19 suspects (32).

Les tests sérologiques

Classiquement, dans les infections virales, les anticorps ne sont détectables qu'au moins 7 à 10 jours après l'apparition des premiers symptômes avec, dans un premier temps, l'apparition des immunoglobulines M (IgM) puis, plus tardivement, des immunoglobulines (IgG). Dans le cas de l'infection par le SARS-CoV-2, le profil de séroconversion apparaît plus variable, l'apparition des IgM peut précéder celle des IgG, mais parfois être simultanée, voire postérieure (33). Les anticorps apparaissent généralement à partir du 5^{ème} jour après le début des symptômes pour les IgM et entre 7 et 21 jours pour les IgG (en médiane J5 pour les IgM et J14 pour les IgG) (34).

Les IgG sont présentes chez la majorité des patients après J28. Certaines études ont montré que les titres des IgG et des IgM sont plus élevés dans les formes graves que dans les formes modérées (21, 35). De plus, tous les patients infectés ne développent pas des anticorps et une proportion non négligeable de patients infectés par le SARS-Cov-2 voient leur taux des anticorps disparaître avec le temps (36, 37). Ce qui rend difficile l'interprétation d'une sérologie négative, puisqu'elle ne peut éliminer ni une infection précoce, ni une infection antérieure, ni une protection vis-à-vis du SARS-CoV-2 (36,38,39). Quant au caractère protecteur des anticorps anti-SARS-CoV-2, il fait encore débat.

Une réponse immunitaire spécifique est détectée chez les patients et les convalescents et, en l'absence de traitement antiviral efficace, l'élimination du virus de l'organisme ne peut être liée qu'au système immunitaire de l'hôte et à sa fonctionnalité (40). On distingue deux grandes catégories de tests sérologiques : les tests automatisables types Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ou Chemiluminescence immunoassay (CLIA), réalisés à partir d'une prise de sang et qui nécessitent un plateau technique adapté pour analyser les échantillons ; et les tests unitaires dits rapides réalisés à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt et dont le résultat est rendu directement en quelques minutes (41). Actuellement, des tests sérologiques fiables permettant de détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont aujourd'hui disponibles, très sensibles (99.9 %) et spécifiques (100 %) au-delà de 21 jours après l'apparition des symptômes (42,43).

Au total, les tests sérologiques ont leur place, d'une part dans la surveillance épidémiologique de la maladie, et d'autre part, dans la stratégie diagnostique, en complément du test virologique (par RT-PCR) qui reste pour l'heure le test de première intention pour le diagnostic de la phase aiguë du COVID-19.

CONCLUSION

Le diagnostic précoce de l'infection par le SARS-CoV-2 avec certitude est la pierre angulaire du contrôle de l'épidémie. Cette évidence se heurte au caractère multiforme de cette infection. La confirmation diagnostique reste virologique basée sur la mise en évidence du génome viral par RT-PCR. Les tests sérologiques permettent, d'une part en complément à la RT-PCR de confirmer le diagnostic pendant la phase tardive de l'infection et d'autre part, de détecter les anticorps chez les groupes à risque et d'assurer la surveillance épidémiologique. La réalisation de tests sérologiques en population générale n'a pas d'intérêt en raison des incertitudes concernant l'immunité protectrice et sa durée et la contagiosité des personnes testées positives.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Chu D.K.W, Pan Y, Cheng, SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y et al. Molecular diagnosis of a novel Coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. Clin Chem (2020). Apr 1;66(4):549-555
2. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens J ClinMicrobiol (2020) 58 (5) e00310-20
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 (30);382(18):1708-20
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Jhu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet.2020 ;395 :497-506
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061-1069.
6. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. Sudden and complete olfactory loss/function as a possible symptom of COVID-19. JAMA Otolaryngol Head NeckSurg 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2020.832> [1001
7. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395 : 507-13
8. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):1-9
9. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. J Am CollCardiol. 2020; 75(18):2352-2371
10. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020 Feb 9. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
11. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. ClinChem Lab Med. 2020;58(7):1131-1134. doi:10.1515/cclm-2020-0198
12. Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>. Posted April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020
13. Hu R, Han C, Pei S, Yin M et al Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents. 2020. PMID: 32534186

14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–1062.
15. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020: e200994.
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847
17. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in Coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection *Radiology*. 2020; p. 200463
18. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J oentgenol* 2020 : 1-7
19. Lodé B, Jalaber C, Orsel T, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19 [Imaging of COVID-19 pneumonia] [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. 2020;doi:10.1016/j.jidi.2020.04.011
20. Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D., Tinelli V., Demichele E., Ramos P.M. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology*. 2020:200847. doi: 10.1148/radiol.20200847
21. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May 6. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
22. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, heng VC, Chan JF, Yuen KY. 12 February 2020. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
23. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
24. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. Published online April 1, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x.
25. Chan JF, Choi GK, Tsang AK, Tee KM, Lam HY, Yip CC, To KK, Cheng VC, Yeung ML, Lau SK, Woo PC, Chan KH, Tang BS, Yuen KY. 2015. Development and evaluation of novel real-time reverse transcription-PCR assays with locked nucleic acid probes targeting leader sequences of human-pathogenic coronaviruses. *J ClinMicrobiol* 53:2722–2726. <https://doi.org/10.1128/JCM.01224-15>
26. Chan JFW, Yip CCY, To KKW et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/He Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020 ; 58 Issue 5 e00310-20
27. KOKKINAKIS I , SELBY K , FAVRAT B, GENTON B et CORNUZ J. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19. *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 : 699-701
28. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020. Accessible à : pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.20200642.
29. Scohy A., et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontlinetesting for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020; 104455.
30. Vandenberg O. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi- trip diagnostic assay in a pandemic context. *medRxiv*. 2020.
31. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020 ;24(2):180-187
32. Gala JL, Nyabi O, Durant J-F, Chibani N, Bentahir M. Méthodes diagnostiques du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 228
33. Quan-Xing Long et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 ; 26 : 845–848 (2020)
34. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020 ; 26 :845–848
35. Grezlak L, et colls. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv* 2020.04.21.20068858;
36. Gallais F, Velay A, Wendling M-J, Nazon C, Partisani M, Sibilia J et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *MedRxiv*. 2020
37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344
38. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, Wei X, Cai P, Ma WL. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 ; 19:ciaa461. doi: 10.1093/cid/ciaa461.
39. Lee YL, Liao CH, Liu PY, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *J Infect*. 2020;S0 163-4453(20)30230-9.
40. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, Chu Y, Feng Y, Wang Q. Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 4:ciaa721. doi: 10.1093/cid/ciaa721
41. Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2516 doi:10.1136/bmj.m2516
42. Cheryl Yi-Pin Lee, Raymond T. P. Lin, Laurent Renia and Lisa F. P. Ng. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front. Immunol*. 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
43. Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef M, Imöhl M, Kleines M. Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol*. 2020;128:104394.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net



Diabète sucré et COVID-19

Diabetes mellitus and COVID-19

Rachid Malek

Faculté de médecine, Université
Ferhat Abbas. Sétif 1 - Algérie

Correspondance à :
Rachid MALEK
rmalekdz@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S715>

Historique de l'article :

Reçu le 16 août 2020
Accepté le 19 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

On retrouve dans la majorité des données de la littérature que l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques n'est pas plus prévalente par rapport à la population non diabétique. Cependant, l'infection COVID sera plus sévère. Les complications métaboliques aiguës telles que l'acidocétose diabétique ou l'hyperosmolarité sont fréquentes soit chez des nouveaux cas de diabète soit chez des diabétiques connus. Parmi les facteurs influençant le pronostic de l'infection, le mauvais équilibre glycémique aggravé par l'insulinorésistance induite par la COVID-19, les comorbidités telles que l'obésité, l'hypertension artérielle et la présence de complications cardiovasculaires et rénales. Par ailleurs, « l'orage cytokinique » peut induire une défaillance multi viscérale, chez les diabétiques de type 1 (DT1) ou diabétiques de type 2 (DT2). L'insulinothérapie devrait être le traitement de choix des patients en état grave ou critique. Il ne faut pas oublier le rôle de l'éducation et bien informer les patients et les praticiens sur les règles universelles de prévention de l'infection COVID-19 ainsi que sur certains conseils spécifiques au diabète sucré (bon équilibre glycémique, renforcement de l'auto-surveillance glycémique, maintien du suivi et disponibilité du traitement).

Mots-clés : Diabète sucré ; infection ; COVID-19 ; pronostic.

ABSTRACT

The majority of data indicate that COVID-19 infection in diabetic patients is no more prevalent than in the non-diabetic population. Acute metabolic complications such as diabetic ketoacidosis or hyperosmolality are common either in onset of new cases of type 2 diabetes or in preexisting diabetes. Factors influencing the prognosis of infection include advanced age, poor glycemic control aggravated by COVID19 induced by insulin resistance, co-morbidities such as obesity, hypertension, cardiovascular and renal complications. Furthermore, the "cytokine storm" can induce multi-visceral failure, in type 1 diabetics (T1DM) or type 2 diabetics (T2DM). Insulin therapy should be the treatment for patients with severe or critical conditions. The role of education should not be overlooked and patients and practitioners should be well informed about the universal COVID-19 infection prevention rules as well as some advice specific to diabetes mellitus (good glycemic control, increased self-monitoring of blood glucose, maintenance of monitoring and availability of treatment).

Keywords: Diabetes Mellitus ; infection ; COVID-19 ; prognosis.

Abréviations

SARS-COV-2	Le Sars-CoV-2 est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
WHO- CDC	WHO- Centers for Disease Control and Prevention
HTA	Hypertension artérielle
FID	Fédération internationale du diabète
Cellules NF	Cellules Natural Killer
NKG2D+	Natural killer cell activating receptor group 2D (NKG2D)
NKp46+	Natural Cytotoxicity Receptor (NCR) NKp46
ACE2	Angiotensine converting Enzyme 2
IL-6	Interleukine 6
TNF alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
TLR 4	Le TollLikeReceptor 4, ou TLR 4, parfois également nommé CD284 (Cluster de différenciation 284),
H1N1	Virus de la grippe porcine. Le sous-type H1N1 du virus de la grippe A fait référence aux types de deux antigènes présents à la surface du virus : l'hémagglutinine de type 1 et la neuraminidase de type 1
CMV	Cytomégalovirus
DT2	Diabète de type 2
DT1	Diabète de type 1
SaO2	Saturation en oxygène
CFR	Case Fatality Rate (CFR). Taux de létalité
OMS	Organisation mondiale de la santé
ADO	Antidiabétiques oraux
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
IRA	Insuffisance rénale aigue
IDM	Infarctus du myocarde
ASG	Autosurveillance glycémique
CGM	Continuos Glucose Monitoring
CV	Cardio-vasculaire
IV	Intra-veineux
HR	Hazard ratio

Pour citer l'article :

Malek R. Dabète sucré et COVID-19. Batna J Med Sci 2020;7(S1):S18-S25. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S715>

INTRODUCTION

Si les premiers cas de la COVID-19 ont été décrits en Chine vers le mois de décembre 2019, la transformation de l'épidémie et sa transformation en pandémie s'est vite confirmée en début de l'année 2020 [1,2]. En effet c'est en décembre 2019, qu'un groupe d'affections respiratoires aiguës, maintenant baptisées sous le nom de pneumonie dues à un nouveau coronavirus s'est produite à Wuhan, Chine [3-7]. À partir de la fin du mois de janvier 2020, un total de 9692 cas en Chine a été confirmé. À l'échelle internationale, des cas ont été signalés dans 24 pays et 5 continents [8]. Si au début de l'épidémie on s'est plutôt intéressé à la symptomatologie et au degré de gravité de l'infection [9,10], on s'est vite rendu compte qu'en plus de l'âge avancé [11], certaines comorbidités telles que l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires, jouaient un rôle déterminant dans le devenir de l'infection COVID-19. Le diabète sucré occupe une place importante dans les maladies chroniques non transmissibles, tant dans la fréquence que dans les retombées socioéconomiques [13-15]. Parmi les conséquences de cette maladie, le risque infectieux est toujours à craindre compte tenu de l'atteinte de l'immunité chez les patients diabétiques et notamment ceux en déséquilibre chronique [16].

Cette mise au point concernant l'association diabète sucré et COVID-19 a pour objectifs de relater la fréquence de l'association, les mécanismes et relations probables entre le diabète sucré et la COVID-19, les facteurs pronostiques déterminants liés au diabète sucré et les moyens de prise en charge et de prévention.

LES PATIENTS DIABÉTIQUES FONT-ILS PLUS D'INFECTION COVID-19 PAR RAPPORT À LA POPULATION GÉNÉRALE ?

Les comorbidités liées au COVID-19 les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (HTA) (21,1 %, IC à 95 % : 13,0 à 27,2 %), le diabète sucré (9,7 %, 95 % IC : 7,2 à 12,2 %), les maladies cardiovasculaires (8,4 %, IC à 95 % : 3,8–13,8%) et les maladies du système respiratoire (1,5%, IC à 95 % : 0,9–2,1%). Cependant, les personnes atteintes de diabète sucré sont associées à une augmentation de la sévérité et de

la mortalité de l'infection par rapport aux personnes sans diabète : 2,12 fois de mortalité, 2,45 fois de COVID-19 sévère, 4,64 fois de SDRA et 3,33 fois de progression de la maladie [17].

Ce que nous savons c'est qu'il existe des données précliniques dans des modèles animaux qui prouvent un dysfonctionnement du système immunitaire (humoral et cellulaire) et un état inflammatoire anormal chez les patients souffrant de diabète sucré et/ou d'hyperglycémie. Les patients diabétiques sont plus susceptibles d'avoir une infection. L'hyperglycémie est un facteur important pour les patients atteints de diabète sucré qui influence l'incidence et le pronostic du sepsis. Par ailleurs, l'hypoglycémie est un facteur de mauvais pronostic pour les patients gravement malades. Si l'immunité humorale semble relativement peu affectée, les diabétiques présentent une phagocytose altérée pour les neutrophiles, les macrophages et les monocytes, un chimiotactisme et une activité bactéricide des neutrophiles altérée, ainsi qu'une immunité innée à médiation cellulaire altérée. Alors que la mortalité globale liée aux maladies cardiovasculaires continue de diminuer chez les diabétiques, la pneumonie est devenue une cause de plus en plus importante de décès chez les diabétiques, avec différents agents pathogènes qui y contribuent [18].

Le risque infectieux existe autant chez le diabète sucré de type 1 (DT1) que le diabète de type 2 (DT2) [19, 20]. Selon les premières données en Chine et sur les 24712 patients COVID-19, un total de 20812 cas ont été inclus avec les comorbidités dont le diabète sucré représente une moyenne de 12,63 % [9,21-26]. Les pourcentages de patients diabétiques ainsi que les autres comorbidités sont répertoriés dans le tableau 1.

Une méta analyse plus récente portant sur 8 études avec 46.248 patients COVID-19 a montré que les comorbidités les plus prévalentes sont représentées par l'hypertension artérielle 17±7 (95 % IC 14-22 %), le diabète sucré 8 ±6 (95 % IC 6-11 %), les maladies cardiovasculaires 5±4 (95 % IC 4-7 %) et les maladies du système respiratoire 2±0 (95 % IC 1-3 %)[17].

Sur la base de certaines données actuelles, nous concluons que le diabète sucré n'augmente pas le risque d'infection par le SARS-coV-2, mais peut aggraver l'évolution et le pronostic de l'infection. Les résultats d'études sont compatibles avec l'association entre le diabète sucré et l'excès la mortalité due

Tableau 1. Prévalence des comorbidités associées au COVID-19 (tiré de la référence 1).

	CMJ Hubei MC ²	Lancet Wuhan SC ²	Lancet Wuhan DC ²	Lancet Wuhan SC	Lancet Severe Cases	NEJM 552 Hospitals	Pre-print Hospitals	Lancet Wuhan DC	JAMA Wuhan SC	Allergy Wuhan SC
Follow-up time	12.30~1.24	~1.2	12.20~1.23	1.2~1.25	12.24~1.26	12.11~1.31	12.21~1.31	12.29~1.31	1.1~2.3	1.16~2.3
Number of cases	137	41	81	99	52	1099	1590	191	138	140
Severe	137 (100%)	13(32%)	/	/	52 (100%)	173 (15.74%)	254 (16%)	119 (62.3%)	36(26%)	58 (41.4%)
Died	16 (11.7%)	/	3 (4%)	11 (11%)	32 (61.5%)	15 (1.4%)	/	54 (28.3%)	6 (4.3%)	/
Chronic medical illness	27 (19.7%)	13 (32%)	21(26%)	50 (51%)	21 (40%)	261 (23.7%)	399 (25.1%)	91 (48%)	64 (46.4%)	90 (64.3%)
Cardiovascular & cerebrovascular diseases ³	>13 (>9.5%)	>6 (>15%)	>12 (>15%)	40 (40%)	>7 (>13.5%)	>165 (>15%)	>269 (>16.9%)	>58 (>30%)	>43 (>31.2%)	>42 (>30%)
Diabetes	14 (10.02%)	8 (20%)	10 (12%)	12 (12%)	9 (17%)	81 (7.4%)	130 (8.2%)	36 (19%)	14 (10.1%)	17 (12.1%)
Digestive & endocrine system disease ³	/	/	/	>13 (13%)	/	/	/	/	/	>13 (9.3%)
Carcinoma	2(1.5%)	1 (2%)	4 (5%)	1 (1%)	2 (4%)	10 (0.9%)	130(8.2%)	2 (1%)	10 (7.2%)	/
Chronic lung disease	2(1.5%)	1 (2%)	9 (11%)	1 (1%)	4 (8%)	12 (1.1%)	24 (1.5%)	6 (3%)	4 (2.9%)	/
Chronic kidney disease	/	/	7 (9%)	/	/	23 (2.1%)	28 (1.8%)	2 (1%)	4 (2.9%)	8 (5.7%)
Chronic liver disease	/	1 (2%)	3 (4%)	/	/	8 (0.7%)	21 (1.3%)	/	4 (2.9%)	2 (1.4%)

à toute affection aiguë et chronique, y compris l'infection [27, 28]. Une étude rétrospective réalisée par Y Zang a montré les patients atteints de covid-19 diabétiques avaient un plus mauvais pronostic par rapport aux non diabétiques. Des données sur 1099 patients avec Covid-19 confirmés en Chine au 29 Janvier 2020 montrent que la coexistence d'un diabète sucré est plus fréquente chez les patients COVID-19 et avec maladie grave que non-grave (16,2 % vs. 5,7 %). Les patients diabétiques admis en unités de soins intensifs représentent également un nombre plus important [25,29].

Pour la fédération internationale du diabète (FID), l'épidémie de COVID-19 a été déclarée une urgence sanitaire internationale. Quand les personnes atteintes de diabètes contractent une infection virale, celle-ci peut-être plus difficile à traiter en raison des fluctuations des taux de glycémie, et, éventuellement de complications liées au diabète sucré [30].

DIABÈTE, IMMUNITÉ ET CONSÉQUENCES DU COVID-19

Rappel sur l'immunité générale chez le patient diabétique

L'altération du système immunitaire dans le diabète sucré a été décrite depuis longtemps. Il a été décrit comme principales conséquences le déficit de la réponse immunitaire, l'inflammation vasculaire (microcirculation et retard de la cicatrisation (tableau 2)). [31,32]. L'altération de la fonction bactéricide des neutrophiles est associée à un mauvais contrôle de la glycémie et que cette dernière s'améliorera à mesure que le contrôle de la glycémie s'améliorera [33]. Par ailleurs, certains lymphocytes impliqués dans l'élimination des agents infectieux et des cellules tumorales (cellules NK « Natural Killer » sont déficients. Les cellules NK (NKG2D+ et NKp46+) sont sous-représentées et moins fonctionnelles. La dégranulation ne se fait pas correctement, avec une moindre libération d'enzymes destinées à éliminer les cellules cibles ». La diminution des NK influencée par le niveau de glycémie élevé est un lien de cause à effet entre la maladie et l'altération du système immunitaire. En conséquence, le risque septique est plus élevé en cas de diabète sucré déséquilibré ou d'hyperglycémie aiguë [34].

Dans une autre étude publiée dans le New England journal of Medicine en 2011, et sur 97 études prospectives portant sur 820.902 patients (40116 diabétiques et 674945 non diabétiques, le taux de décès chez les diabétiques était de 123205 (mortalité toute cause HR : 1,80). L'HR sur le total des infections chez les diabétiques était de 2,39 (IC 95 %, 1,95-2,93) [20].

Effet du SARS-CoV-2 sur le métabolisme glucidique et mécanismes diabétogènes possibles du COVID-19

Le SARS-CoV-2 peut utiliser efficacement l'Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) humain comme récepteur pour entrer dans la cellule, ce qui potentiellement faciliterait la contamination interhumaine [35]. Une immunocoloration ACE2 a été mise en évidence dans les poumons, les reins, le cœur, les îlots de pancréas, mais pas dans les hépatocytes. L'expression de l'ACE2 au niveau des tissus pancréatiques exocrine et endocrine est une possibilité que le SRAS-CoV-2 pourrait causer des lésions dans les îlots du pancréas [36].

Tableau 2. Réponses immunitaires chez le diabétique. Adaptée de [31].

Réponse leucocytaire	Les leucocytes, monocytes et lymphocyte. les polymorphonucléaires présentent une diminution de l'adhérence, du chimiotactisme et de la destruction intracellulaire
Immunité à médiation cellulaire	Les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont réduites, avec une diminution de la réponse proliférative à la phytohémagglutinine. Cellule polymorphonucléaire altérée et chimiotaxisme des e du neutrophiles Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes aux pathogènes, y compris Staphylococcus aureus.
Réponses d'hypersensibilité de type retardé	Réponses anormales
Immunité humorale	L'immunité humorale reste relativement intacte. Diminution des taux de complément C4. Augmentation relative du taux de facteur de nécrose tumorale - α , interleukine-6 et interleukine-8 avec une réponse altérée à la stimulation.
Niveaux d'immunoglobulines:	aucune modification documentée

Le SRAS-CoV-2 provoquerait le diabète sucré par lésions graves des îlots du pancréas et/ou entraînerait des fluctuations glycémiques susceptibles d'aggraver le pronostic.

Les patients diabétiques de type 2 ont un haut risque de vulnérabilité vis-à-vis du SARS-CoV-2 à cause de leur dysfonction immunitaire. Les taux élevés de cytokines inflammatoires comme IL-6 et TNF-alpha retrouvés chez les diabétiques et dans les modèles animaux suggèrent que le diabète sucré favorise la production de TLR4-induite par l'IL-6.

L'ouragan de cytokines (essentiellement d'IL-6, du TNF-a et autres cytokines inflammatoires) semble une des causes principales de mortalité par pneumonie due à SRAS-CoV-2 [37]. Le coronavirus (SRAS) entraîne une forte activation des TLR3 and TLR4 avec emballage de la réponse immunitaire, un ouragan de cytokines (IL-6) (rôle majeur dans la mortalité par pneumonie à coronavirus [12,38-41] (figure 1).

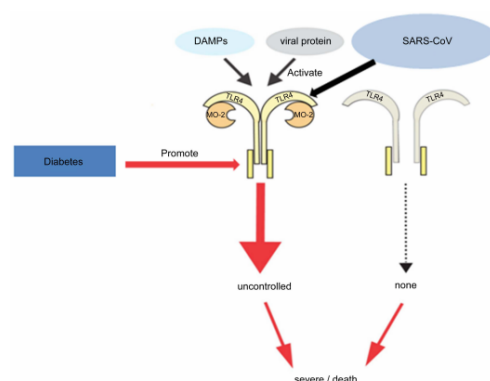


Figure 1. Mécanismes possibles du risque de formes graves/décès chez les patients diabétiques. Suractivation de la signalisation par TLR4 dans le diabète contribue peut-être à la progression de la maladie à un stade grave ou même le décès [40].

Facteurs influençant le mauvais pronostic de l'infection COVID-19 chez le diabétique

Le diabétique est une population hétérogène. C'est une maladie chronique dont il faut savoir apprécier sa complexité, sa morbidité unique, ses comorbidités associées (obésité, HTA, maladies cardiovasculaires), sa difficulté de prise en charge, du suivi et de l'équilibre glycémique, de l'éducation thérapeutique et des complications. Tous ses aspects sont étroitement impliqués dans la COVID-19 et son pronostic. En prenant par exemple l'obésité fortement associée au DT2, le tissu adipeux est une cible pour le virus H1N1, l'influenza A, l'adénovirus 36. Une affinité également du fibroblaste pour l'adénovirus 36, le CMV, les cellules endothéliales pour le SARS-CoV et les macrophages pour l'influenza A, le SARS-CoV, l'adénovirus 36 et le VIH. C'est une source de perturbations du système rénine-angiotensine/déplétion et dysfonction de l'ACE-2 (vasodilatateur), dont le récepteur sert à l'entrée du virus dans les cellules [42]. Une étude réalisée chez 9,663 patients diagnostiqués COVID-19 et admis dans 19 hôpitaux dans la province de Hubei, Chine du 30 décembre au 20 mars 2020, a étudié l'impact du contrôle de la glycémie sur la mortalité chez les patients DT2 atteints de COVID-19. Sur 7337 cas, dont 952 avaient un DT2 préexistant, il a été constaté que les sujets atteints de DT2 avaient besoin de plus d'interventions médicales, une mortalité significativement plus élevée (7,8% contre 2,7% ; rapport de risque ajusté [HR], 1,49) et des lésions d'organes multiples par rapport à des patients non diabétiques. De plus, la glycémie [(entre 3,9 et 10,0 mmol / L (70-180 mg/dl)] était associée à une mortalité nettement inférieure par rapport à individus dont la glycémie était mal contrôlée (limite supérieure de la variabilité glycémique supérieure à 10,0 mmol / L (180 mg/dl) (HR ajusté, 0,14) pendant l'hospitalisation. Ces résultats fournissent des preuves cliniques corrélant un meilleur contrôle glycémique avec de meilleurs résultats chez les patients atteints de COVID-19 et chez des DT2 avec un diabète préexistant.

Dans une étude publiée dans Diabetes Research Clinical and Practice, il a été mis en évidence que parmi les facteurs influençant l'infection COVID-19 et son évolution, le taux d'HbA1c est déterminant. En effet, un taux d'HbA1c élevé est associé à une inflammation, une hypercoagulabilité et une faible SaO₂ chez les patients atteints de COVID-19, et le taux de mortalité (27,7 %) est plus élevé chez les patients diabétiques. La détermination du niveau d'HbA1c après l'hospitalisation est donc utile pour évaluer l'inflammation, l'hypercoagulabilité et le pronostic des patients COVID-19[43].

Une revue récente de la littérature [44] s'est intéressée à la relation entre la gravité du virus chez le patient diabétique et entre l'ACE2 comme lien entre le SRAS-CoV-2 et les cellules cibles. L'hyperglycémie, l'HbA1c, dont le niveau a été associé dans l'une des études à des marqueurs inflammatoires, la synthèse et la clairance lipidique dysrégulée qui compromet le système immunitaire, l'acidité métabolique qui a été donnée comme facteur de protection du corps contre l'infection du nouveau coronavirus et « l'orage cytokinique » sont les facteurs qui ressortent le plus [44].

Risque infectieux selon l'équilibre du diabète de type 2

Deux groupes de patients ont été comparés dont l'un de 34278 diabétiques et l'autre de 613052 patients sans diabète sucré dont le statut glycémique avec des HbA1C : < 7%, 7% - > 8,5% ; > 8,5%. L'équilibre du diabète de type 2 a bien un effet sur l'incidence des infections. Pour toutes infections confondues, l'odds ratio est de 1,50 (p < 0,001) [16].

Le diabète sucré est un facteur de risque de mortalité par COVID-19 dont l'acidocétose diabétique comme une cause importante de mortalité [45]. La mortalité des patients diabétiques était significativement plus forte comparativement aux non diabétiques (10 % vs 2,5 % P<0,001 [25]. Le taux de mortalité sans comorbidités était de de 0,9%, alors que chez ceux avec comorbidités il est de 7,3% pour le diabète. L'OMS a noté une mortalité pour les comorbidités de 1,4 % contre 9,2 % pour le diabète sucré [46].

En plus, les sources de fluctuations glycémiques chez les patients diabétiques infectés par COVID-19 sont très nombreuses et ne facilitent pas la prise en charge. Il s'agit de l'alimentation irrégulière, d'une activité physique réduite, de signes gastro-intestinaux, de la peur et l'anxiété, d'une stimulation de la production des glucocorticoïdes responsable de stress et d'aggravation de l'infection, d'irrégularité dans le traitement et le suivi avec interruption des antidiabétiques oraux (ADO) dans les unités d'isolement, d'usage des traitements glucocorticoïdes et/ou de poly médication (interactions médicamenteuses) et enfin du COVID-19 qui peut provoquer l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, favorisant un stress extrême chez les patients graves ou critiques.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Traitement du diabète sucré infecté par le COVID-19

Il est possible que le SARS-Cov-2 provoque également une destruction des îlots pancréatiques ce qui peut provoquer un diabète sucré (chez personnes à risque - obèses ou prédisposition génétique) ou aggraver un diabète sucré (grande instabilité glycémique via l'insulinorésistance). De nouvelles preuves démontrent que la prise en charge correcte du diabète sucré chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 est de la plus haute importance [47].

Le SARS-Cov-2 induit un choc cytokinique (médié via l'IL-6) qui provoque un état inflammatoire dévastateur chez certains patients (avec comorbidités comme MCV, diabète) responsable de pneumopathie, de SDRA, d'IRA, d'IDM (souvent négligé), pouvant aboutir au décès des patients. Les personnes diabétiques sont plus à risques de complications sévères et de décès (CFR : 7,3 %) que les personnes non diabétiques (CFR : 0,9 %), et ce d'autant plus qu'elles sont âgées et qu'elles ont des facteurs de risque CV associés. L'acidocétose diabétique est fréquemment retrouvée comme source de mortalité chez ces patients diabétiques [48] (Figure 2a,b).

Le suivi CV et rénal est très important chez ces patients diabétiques en cas de suspicion d'infection (un IDM peut être facilement méconnu dans le tableau clinique général de détresse respiratoire)

Stratification des objectifs glycémiques

Pour les patients jeunes avec une infection COVID-19 bénigne ou modeste, gardez des objectifs glycémiques stricts.

Pour les patients âgés avec infection bénigne ou modeste, ou les patients sous glucocorticoïdes, passez à des objectifs glycémiques intermédiaires ou restreints.

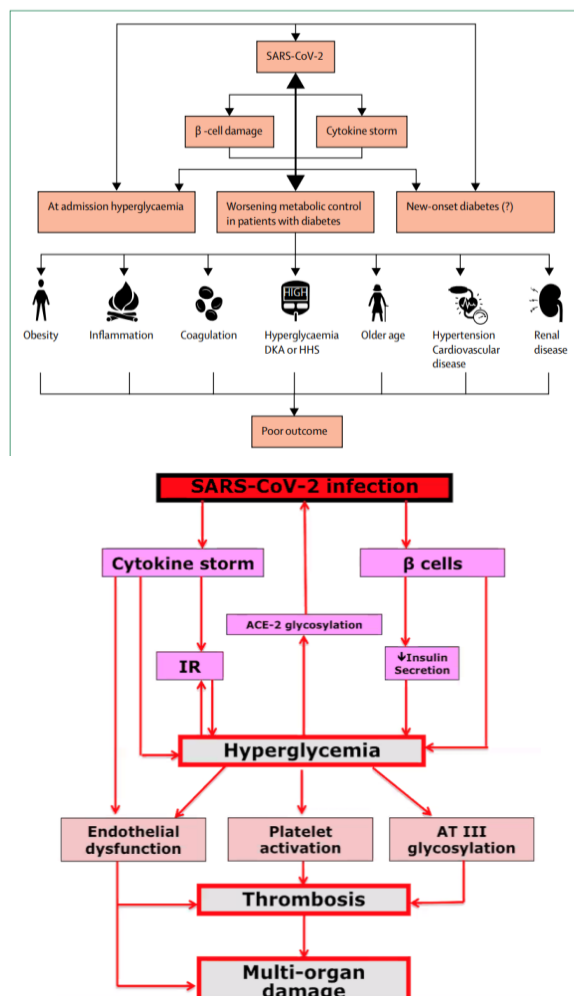


Figure 2. a. En haut, Chez les patients diabétiques, comprendre les raisons d'un mauvais pronostic. b. En bas, interactions COVID-19 et diabète.

Pour les patients âgés graves ou critiques, les patients à risque d'hypoglycémie sévère ou les patients avec une atteinte d'organe ou une maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire sévère, ayez un objectif glycémique restreint [49] (voir Tableau 3).

Tableau 3: objectifs glycémiques en cas d'infection COVID-19 (adaptée [49]).

	Stricts	Intermédiaires	Restreints
Glycémie à jeun/ pré prandiale (g/L)/ (mmol/l)	0,80-1,10 (4.4-6.1)	1,10-1,40 (6.1-7.8)	1,40-1,80 (7.8-10.0)
Post prandiale 2 heures (g/L)/ (mmol/l)	1,10-1,40 (6.1-7.8)	1,40-1,80 (7.8-10.0)	1,40-2,53 (7.8-13.9)
Catégories de patients COVID-19	Patients jeunes, infection bénigne ou modeste	Patients âgés avec infection bénigne ou modeste, ou les patients sous glucocorticoïdes	Patients âgés avec infection graves ou critiques, les patients à risque d'hypoglycémie sévère, ou les patients avec une atteinte d'organe ou une maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire sévère

Objectifs glycémiques pour les patients hospitalisés

Il faut éviter les hypoglycémies chez les patients infectés par COVID-19 et les traiter à temps.

Il est recommandé aux personnes diabétiques de réaliser au moins 7 ASG/j. L'utilisation de CGM serait idéale chez toutes les personnes infectées (ou à risque CV élevé/très élevé)

Les doses d'insuline augmentant pendant une infection (insulinorésistance), prévoyez des stocks plus importants que d'habitude d'insuline et de bandelettes d'ASG et aussi des jus de fruits/boissons sucrées en cas d'hypoglycémie mineure et 1-2 glucagon en cas d'hypoglycémie sévère.

L'insulinothérapie [49].

- Chez les DT2

Les DT2 insulinés suivent les mêmes règles que les DT1 pour les doses d'insuline sauf qu'ils sont en général obèses donc insulinorésistants et infectés. Donc il ne faut pas hésiter à augmenter les doses de la basale (0,5 à 1,0 UI/kg/jour) et répartir les doses de la basale au-delà de 60 UI.

En cas d'infection modeste avec des augmentations mineures de la glycémie, on maintient les antidiabétiques autres que l'insuline.

Chez les patients fébriles ou sous glucocorticoïdes, l'insulinothérapie est en première ligne chez les patients en état critique, l'insulinothérapie I.V. en utilisant 2-4 g glucose pour 1 U d'insuline. L'insulinothérapie reste le traitement de choix en cas de diabète sucré avec infection grave. Pour les patients non-critiques, l'insulinothérapie en sous-cutanée est recommandée, et les doses initiales peuvent être basées sur celles utilisées précédemment en ambulatoire. S'il existe une hyperglycémie avec troubles hydroélectrolytiques et/ou acido-basiques, l'insulinothérapie I.V. est recommandée, en association avec une réhydratation intensifiée.

Pour les patients sous insuline, selon les possibilités et souhaits du patient et son traitement actuel, proposez un schéma basal-bolus (3-5 inj/j) ou un schéma simple en 2 insulines prémix. L'utilisation de CGM est recommandée, sinon réalisez au minimum 7 ASG/j.

- Chez les patients DT1

Le schéma basal-bolus est à promouvoir pour tous et de préférence la pompe à insuline sous cutanée (SC).

Tous les patients devraient être mis sous CGM sinon au min 7 ASG/j. Il faut surveiller le risque de survenue de coma acido-cétosique et d'infection chez les patients traités par IEC/ARA2. Pour tous les patients hospitalisés en réanimation passez à la pompe IV (pousse-seringue) avec les modalités suivantes :

- Mettre 40 unités (soit 0,4 ml) d'insuline rapide dans une seringue BD de 50 cc.
- Compléter avec du sérum physiologique jusqu'à 40cc. Donc 40 UI dans 40 mL
- Le passage de l'insuline sous-cutanée à la voie I.V. se fait comme suit : prendre la dose totale et la diviser par 24 heures.

Le passage d'une insulinothérapie par voie intraveineuse à la voie sous cutanée se fait à la première injection sous-cutanée au moins 4 heures avant d'arrêter l'insuline I.V. (la demi-vie de l'insuline I.V. est de 4 min) avec baisse de 20 %. La dose totale d'insuline I.V. administrée sur les dernières 24 heures (schéma préférable est le basale/bolus).

Si le sujet s'alimente on met au moins 60 % de la dose totale calculée sous forme de basale et le reste en bolus. Si on passe à deux Premix, on répartit la dose totale en 50-60 % le matin et 40-50 % le soir.

Chez les patients sous corticoïdes, il est important de surveiller la glycémie après le déjeuner et avant le dîner. L'insulinothérapie est l'option de 1^{er} choix (2-4 G glucose pour 1U d'insuline). Il faut faire attention aux fluctuations glycémiques et ajuster les doses d'insuline selon la glycémie au moment de la réduction des corticoïdes (glycémie 7 fois par jour).

Les antidiabétiques oraux chez les patients DT2 [49].

La metformine : elle n'est pas recommandée chez les patients graves /critiques ; avec des symptômes gastro-intestinaux ou en hypoxie ou en cas d'altération de la fonction rénale, de déshydratation, d'une chirurgie d'urgence ou des signes de gravité. Attention aux doses d'insuline à l'arrêt de la metformine car elle réduit les besoins en insuline de 20 %. La glycémie à jeun doit rester inférieure à 1,40 g/l.

Les sécrétagogues : on limite en général l'utilisation des sulfamides hypoglycémisants. Chez les patients aux stades bénin/modéré ou sous glucocorticoïdes, il faut d'abord les agents d'action rapide ; aux stades avancés, agents d'action intermédiaire/longue si les glycémies à jeun /postprandiale augmentent. Dès que les objectifs glycémiques sont dépassés, passez à l'insuline.

Les inhibiteurs des alpha glucosidases qui agissent sur la glycémie postprandiale ne sont pas recommandés pour les patients graves/critiques ; avec des symptômes gastro-intestinaux

Les inhibiteurs des SGLT2 ne sont pas recommandés en raison des stress multiples.

Les récepteurs de l'ACE2 et DPP4 sont des récepteurs de coronavirus. Ils contrôlent l'inflammation et la physiologie cardiometabolique. Les DPP4 est un récepteur MERS-CoV mais pas un récepteur SARS-Cov-2. Les inhibiteurs de la DPP4 ne modifient pas de manière significative la réponse immunitaire chez les l'Homme.

L'insuline est le traitement hypoglycémiant de choix pour les maladies aiguës liées au coronavirus à l'hôpital.

En cas d'HTA, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme antihypertenseurs restent recommandés [50].

En pratique pour les patients diabétiques COVID-19 en Algérie.

Patients DT2

- Maintenir la metformine,
- Limiter l'utilisation de sulfamides hypoglycémisants,
- L'utilisation de GLP-1 et/ou d'insuline basale seule (surtout pendant Ramadan) reste possible.
- Pour les patients sous insuline, selon les possibilités et souhaits du patient et son traitement actuel, proposez un schéma basal-bolus (3-5 inj/j) ou un schéma simple en 2 insulines prémix
- Proposer une ASG optimale (7 /jour) et si possible le free style libre ou le CGM pour les patients qui en disposent.

Patients DT1

- Le schéma basal-bolus est à promouvoir pour tous. La pompe à insuline SC est encore mieux ou le pousse-seringue à l'hôpital.

Surveiller le risque de survenue de coma acido-cétosique et d'infection chez les patients traités par IEC/ARA2.

Pour tous patients hospitalisés en réanimation passez à la pompe IV

Traitement de l'infection COVID-19 chez les diabétiques

Mécanisme d'action antivirale de la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ).

La CQ et l'HCQ rentrent en interférence avec la glycosylation de l'ACE2 entraînant une réduction de la liaison entre ACE2 et les cellules hôtes ainsi que la protéine de pointe S à la surface du coronavirus, avec augmentation du Ph des endosomes et des lysosomes par lesquels le processus de fusion du virus avec les cellules hôtes et par conséquent prévient la réplication virale. Il perturbe l'interaction de l'ADN/ARN avec les TLRs et le capteur d'acide nucléique c GAS et donc la transcription de gènes pro-inflammatoires ne peut pas être stimulée [51]. Les patients traités par hydroxychloroquine doivent être informés de ce risque et des symptômes associés. Le taux de glucose sanguin devra être contrôlé et si nécessaire le traitement sera revu devant des symptômes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie

Il est recommandé d'ajuster les doses des traitements anti diabétiques (réduction de 20 % de la dose d'insuline) car l'hydroxychloroquine inhibe la dégradation de l'insuline

Il existe un risque d'aggravation d'une rétinopathie existante, principalement de l'œdème maculaire, surtout en cas d'utilisation au long court. Des signes comme le flou visuel ou gêne à la lumière doivent faire un examen du fond d'œil en urgence.

Le reste du traitement en fonction des formes et les différentes étapes du traitement sont détaillés dans le plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus Covid-19 du ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière [52].

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES DIABÈTE SUCRÉ COVID-19 (ADA, FID, SFD)

Toutes les recommandations insistent sur le fait que l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques n'est pas plus prévalente par rapport à la population non diabétiques mais que l'infection et le pronostic sera plus grave d'autant plus chez les patients diabétiques compliqués ou ayant de comorbidités et aussi dont le déséquilibre glycémique est notable [53,49, 54)] (encadré 1)

CONCLUSION

Environ 10% des patients infectés par le coronavirus ont un diabète sucré en comorbidité. Il semble que le diabète sucré n'augmente pas le risque d'infection par SRAS-CoV-2, mais plutôt aggrave l'atteinte des patients infectés par COVID-19. L'infection COVID-19 survient chez les 2 types du diabète). Il ne faut pas omettre l'observance médicamenteuse et les interactions médicamenteuses possibles. Le diabète sucré avec COVID-19 semble beaucoup plus instable, nécessitant un renforcement de la surveillance glycémique. L'insulinothérapie I.V. devrait être le traitement de choix des patients en état grave ou critique. Il faut bien informer les patients et les praticiens sur la conduite à tenir et les règles universelles de prévention et spécifiques dans le diabète sucré (équilibre, ASG, type de traitement).

Déclaration d'intérêts : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Encadré : recommandations de l'IDF sur le COVID-19 et le diabète [30]

L'épidémie de COVID-19 a été déclarée une urgence sanitaire internationale. Les personnes atteintes de diabète sucré pourraient être plus vulnérables aux conséquences aiguës du virus.

Quand les personnes atteintes de diabète contractent une infection virale, celle-ci peut-être plus difficile à traiter en raison des fluctuations des taux de glycémie, et, éventuellement, de complications liées au diabète.

Que peuvent faire les personnes atteintes de diabète sucré et leurs proches ?

Soyez préparés à une éventuelle contamination.

Assurez-vous de connaître tous les numéros utiles dans le cas où ils venaient à vous être utiles.

Apportez une attention toute particulière à votre contrôle glycémique.

Si vous présentez des symptômes grippaux (température élevée, toux, difficulté à respirer), veuillez consulter un professionnel de la santé. Si vous expectorez, cela peut être le signe d'une infection. Dans ce cas, il est essentiel de solliciter immédiatement une aide médicale ainsi qu'un traitement.

Si vous êtes atteint de diabète sucré.

Toute infection a pour conséquence une élévation de votre taux de glycémie, et elle augmente votre besoin en fluides. Assurez-vous d'avoir à disposition une réserve suffisante d'eau.

Assurez-vous d'avoir à disposition une réserve suffisante de médicaments dont vous avez besoin. Réfléchissez à ce dont vous pourriez avoir besoin s'il fallait que vous restiez en quarantaine pendant quelques semaines.

Assurez-vous d'avoir à disposition une réserve suffisante de produits alimentaires.

Assurez-vous de pouvoir corriger la situation si votre taux de glycémie venait à chuter de manière soudaine. Si vous vivez seul, assurez-vous qu'une personne de confiance sache que vous êtes atteint de diabète. Vous pourriez avoir besoin d'assistance si vous tombiez malade.

RÉFÉRENCES

- Wu ZY et al. JAMA. 2020 Feb 24. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- WHO, CDC, National Health Commission of the People's Republic of China, Local governments; 2020 Mar 10).
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle [published January 16, 2020]. J Med Virol. 2020. doi:10.1002/jmv.25678.
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [published January 14, 2020]. Int J Infect Dis. 2020; 91:264-266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- Wuhan Municipal Health Commission. Report of novel coronavirus-infected pneumonia in China. Published January 20, 2020. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2020012009077>.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections more than just the common cold [published January 23, 2020]. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.0757.
- Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Published December 31, 2019. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov>.
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report—15. Accessed February 5, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf>). cn/front/web/showDetail/2019123108989.
- Wang D, et al. JAMA. 2020 Feb. doi 10.1001/jama.2020.1585.
- International Journal of Antimicrobial Agents. Available online 19 March 2020, 105948. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
- Diagnosis and Treatment of COVID-19.(version 7) According to the official report China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122).
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 2016; 388(10053):1659-1724.
- Lamri L, Gripiotis Ee, and Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications, Lamri et al. Globalization and Health 2014, 10:11 <http://www.globalizationandhealth.com/content/10/1/11>.
- Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. Médecine des maladies Métaboliques Mai 2008 - Vol. 2 - N°3.
- Hine JL, et al. Association between glycemic control and common infections in people with type 2 diabetes: a corent study. Diabet Med 2017; 34:551-7).
- J. Jing Yanga, Ya Zhenga, Xi Goua, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis, International Journal of Infectious Diseases 94 (2020) 91–95.
- Wu H, Lau ESH, Ma RCW, et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001–2016: a retrospective cohort study. Diabetologia 2020; 63: 757–766).
- Iain M. Careyfl, Julia A. Critchley, Stephen DeWilde, et al. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. Diabetes Care 2018 Mar; 41(3): 513-521.https://doi.org/10.2337/dc17-2131.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N engl j med 364;9 nejm.org march 3, 2011.
- KuiLiu, Yuan-Yuan Fang, Yan Deng, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chinese Medical Journal 2020;Vol(No) www.cmj.org.
- Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. www.the lancet.com Vol 395 March 28, 2020.
- Huang C, et al. Lancet 2020; 395: 497–506.
- Chen NS, et al. Lancet 2020; 395: 507–13, 5 ShiHS, et al. Lancet Infect Dis 2020 online.
- GuanWJ, et al. NEJM, 2020 Feb 28, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122).
- Zoppini G, et all, (2018) Mortality from infectious diseases in diabetes. NutrMetabCardiovasc Dis 28:444–450.
- Fadini G. P, Morieri1 M. L, Longato E et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 Journal of Endocrinological Investigation <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>).

29. Yan Zhang, Yanhui Cui, Minxue Shen, et al. Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042358>.
30. <https://diabetesvoice.org/fr/nouvelles-en-bref/le-covid-19-et-le-diabete>.
31. ShobitaRajagopalan. Serious Infections in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 40, Issue 7, 1 April 2005, Pages 990–996.
32. Nirma/ Joshi, MD, FACP. Infection and Diabetes *DIABETIC MEDICINE*, 1995; 12: 916-920.
33. Dr. Gallacher S.J., Thomson G., Fraser W.D., et al. Neutrophil Bactericidal Function in Diabetes Mellitus: Evidence for Association with Blood Glucose Control. First published: October 1995, <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb00396.x>.
34. Berrou J, et al. Natural Killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PLoS One*. Avril 2013, vol. 8 (4), e62418).
35. Fan Wu, Su Zhao, Bin Yu, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* | Vol 579 | 12 March 2020.
36. Jin-Kui Yang, A Shan-Shan Lin, A Xiu-Juan, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes *ActaDiabetol*. 2010;47(3):193-199.
37. Expert suggestions on blood glucose management for diabetes mellitus complicated with COVID-19. *J Clin Med*. 2020 Mar; 37(3).
38. Reza F, et al. *Cytokine*, 2019, 125 (2020) 154832.
39. Travis B. Nielsen, Paul Pantapalangkoor, Jun Yan, Brian M., et al. Diabetes Exacerbates Infection via Hyperinflammation by Signaling through TLR4 and RAGE. * *mbio.asm.org*. July/August 2017 Volume 8 Issue 4 e00818-17
40. Allison L. Tatura, Alan Whitmore, SudhakarAgnihotram, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection *mBio*, 2015, 3:e00638-15.
41. Alshaikh A, AlsifriS ,AlhozaliA et al. Saudi Scientific Diabetes Society Position Statement: Management of Diabetes Mellitus in the Pandemic of COVID-19. *International Journal of Clinical Medicine*, 2020, 11, 199-206 <https://www.scrip.org/journal/ijcm>.
42. Paul MacDaragh Ryan ,Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. <https://doi.org/10.1002/oby.22843>.
43. Z Wang, Z Du, F Zhu Glycosylated Hemoglobin Is Associated With Systemic Inflammation, Hypercoagulability, and Prognosis of COVID-19 Patients. *DiabetesRes. Clin. Pract.* 2020 Jun 01.
44. Anna Lucy Tavares de Oliveira,1 Luiz Felipe et al. COVID-19 and diabetes: a review literature. *Int Phys Med Rehab J*. 2020;5(4):168–170.
45. Zhang BC, et al. medRxivpreprint , 2020 online.
46. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19, 2020).
47. CecíliaCristelo ,ClaudiaAzevedo , Joana Moreira Marques, et al. SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Research And Clinical Practice* 164 (2020) 108228.
48. Nina Goldman , Douglas Fink , James Cai, et al. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Research and Clinical Practice* 166 (2020) 108291.
49. Expert Recommendation on Glucose Management Strategies of Diabetes Combine with COVID-19. *J Clin Intern Med*. 2020 Mar;37(3):215-219
50. Daniel J. Drucker Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes— Shared Pathways with Therapeutic Implications doi: 10.1210/edrev/bnaa011.
51. Md Abdul Alim Al-Bari 1. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J AntimicrobChemother* 2015; 70: 1608–1621.
52. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Algérie. Plan de préparation et de riposte a la menace de l'infection coronavirus Covid-19. <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Plan-de-prparation.pdf>.
53. Jamie Hartmann-Boyce,1 Elizabeth Morris, Clare Goyder, et al. ADA ; Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes Care Publish Ahead of Print*, published online June 16, 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-1192>.
54. Société francophone du diabète sucré .<https://www.sfdiabete.org/actualites/medical-paramedical/covid-19-et-diabete-etat-des-lieux>.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net



Vitamine D et Covid-19

*Vitamin D and Covid-19*Adnane Boularouk¹, Fadia Rahal², Siham Bencheikh²¹ Cabinet de Rhumatologie, Sétif, Algérie.² Service de rhumatologie CHU Beni Messous, Alger - AlgérieCorrespondance à :
Adnane BOULAROUK
adnan7.boug@hotmail.comDOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S716>**Historique de l'article :**

Reçu le 10 août 2020

Accepté le 14 août 2020

Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Boularouk A, Rahal F, Bencheikh S. Vitamine D et COVID-19. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S26-S29. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S716>

RÉSUMÉ

La vitamine D est une hormone stéroïde vitale synthétisée essentiellement de façon endogène sous l'effet des rayons ultraviolets sur la peau, mais aussi présente dans certains aliments (origine exogène), qui a un effet immuno-modulateur en stimulant l'immunité innée via la sécrétion de peptides antiviraux. Des publications récentes suggèrent que la carence en vitamine D pourrait compromettre les fonctions immunitaires respiratoires augmentant ainsi le risque d'infection par la COVID-19 mais aussi le risque de formes graves et de mortalité. La vitamine D induit la prolifération et la production cytokinique des cellules NK. Il est de plus en plus admis que la vitamine D joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative et qu'elle limiterait les conséquences néfastes de l'immunopathologie induite par les agents infectieux. Ainsi la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de développement et de formes graves de la COVID 19 si instaurée précocement, avant une éventuelle atteinte pulmonaire, son efficacité n'est pas certaine dans les formes évoluées. Il a été également suggéré qu'une supplémentation en magnésium avec des suppléments de vitamine D serait bénéfique, car le magnésium aide à réguler l'homéostasie phosphatée et calcique. Il est donc recommandé une dose quotidienne de 800 UI/jour de cholestérol (ou équivalent). Des études randomisées contrôlées de large ampleur, en termes de taille et de type clinique des populations, sont à mener afin de déterminer dans quelle mesure la gestion de la pandémie à Sars-CoV2 pourrait passer par celle de la carence vitaminique D.

Mots-clés : Vitamine D ; COVID-19 ; Système immunitaire

ABSTRACT

Vitamin D is a vital steroid hormone synthesized essentially endogenously under the effect of ultraviolet rays on the skin, but also present in certain foods (exogenous origin), which has an immunomodulatory effect by stimulating innate immunity via the secretion of antiviral peptides. Recent publications suggest that vitamin D deficiency could compromise respiratory immune functions, thus increasing the risk of infection with COVID-19 but also the risk of severe forms and death. Vitamin D induces the proliferation and cytokine production of NK cells. It is increasingly recognized that vitamin D plays a role in innate and adaptive immunity and that it limits the unfortunate consequences of immunopathology induced by infectious agents. Thus, vitamin D supplementation could reduce the risk of development and severe forms of COVID-19 if initiated early, before lung damage; its effectiveness is not certain in advanced forms. It has also been suggested that associating magnesium with vitamin D supplements would be beneficial, because magnesium helps regulate phosphate and calcium homeostasis. It is therefore recommended a daily dose of 800 IU / day of cholecalciferol (or equivalent). Large-scale randomized and controlled studies, are to be carried out in order to determine to what extent the management of the Sars-CoV2 pandemic could take into account vitamin D deficiency.

Keywords: Vitamin D ; COVID-19 ; immune system

INTRODUCTION

La vitamine D (VITD) est une hormone stéroïde vitale synthétisée essentiellement de façon endogène sous l'effet des rayons ultraviolets sur la peau, mais aussi présente dans certains aliments. La carence en vitamine D est un problème majeur de santé publique, affectant les deux sexes, intéressant différents âges et pouvant toucher toutes les ethnies.

Plusieurs études ont démontré le lien entre la carence en vitamine D et plusieurs pathologies dont certaines maladies infectieuses. La vitamine D exerce un effet immuno-modulateur en stimulant l'immunité innée via la sécrétion de peptides antiviraux. Un taux sérique bas de VITD est associé à un surrisque d'infections respiratoires hautes et basses comme la grippe saisonnière (un risque augmenté à 64 % chez les sujets avec un taux sérique inférieur à 20 ng/ml) (1).

Des publications récentes suggèrent que la carence en VITD pourrait compromettre les fonctions immunitaires respiratoires augmentant ainsi le risque d'infection par la COVID-19 mais aussi le risque de formes graves et de mortalité (1,2)

La pandémie et la propagation rapide du SRAS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) constitue une crise sanitaire avec des répercussions sur le monde entier. Des données récentes rapportent un effet antiviral de la VITD en freinant directement la réplication virale mais aussi un effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur. Le SARS-COV2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte. Après une période d'incubation, 70% des patients infectés développent une toux, de la fièvre ou une dyspnée, cette phase d'invasion virale est suivie chez certains

patients d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation des symptômes respiratoires et du syndrome inflammatoire appelée phase d'« orage cytokinique » qui peut se compliquer d'une coagulopathie, l'ensemble correspondant pour certains auteurs à un sepsis viral (2).

Si on prend en considération les différentes formes cliniques de la COVID-19, il serait important de reconnaître les différents facteurs qui influent sur la sévérité et la mortalité de cette affection.

La vitamine D joue un rôle remarquable dans la défense immunitaire, cependant, peu de données sont concluantes sur l'effet direct dans la prévention contre la COVID-19.

VITAMINE D ET IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

Immunité innée

Les cellules épithéliales et les monocytes/macrophages expriment à la fois des récepteurs « Toll like » (TLR) qui reconnaissent les ligands issus des agents infectieux, le cytochrome CYP27B1 qui réalise l'activation de la 25OHD₃ en forme active et le récepteur de la VITD (VDR)(2). Ce système joue un rôle important dans la production de peptides anti bactériens : comme la cathélicidine, bactéricide notamment pour le BK (Bacille de Koch), ou la B défensine (2).

L'activation de TLR provoque la synthèse de ces peptides via la transcription du CYP27B1 puis la liaison de la 1,25 DI OHD₂ au VDR et la formation d'un hétérodimère qui va réguler l'expression des gènes sensibles à l'action de la VITD (2,3).

La VITD induit la prolifération et la production cytokinique des cellules NK (Natural killer). un rôle de la VITD dans l'induction de l'autophagie dans les macrophages a également été mis en évidence, un phénomène très important dans la défense en particulier anti virale (inhibition de la réplication intracellulaire du virus du VIH et du BK) (2,3).

Immunité adaptative

Les relations entre VITD et cellules T soutiennent l'hypothèse selon laquelle le déficit en VITD est un facteur de risque d'apparition de maladies auto-immunes et de leur évolution défavorable. La VITD diminue la différenciation et la prolifération de cellules dendritiques, favorise la réponse cytokinique de type Th2 plutôt que Th1, abaisse le rapport CD4/CD8, favorise la différenciation des cellules T régulatrices (TREG) et diminue la différenciation de lymphocytes B et leur production d'anticorps (2,3). Ces actions apparaissent *a priori* défavorables à la réponse immunitaire anti infectieuse mais cette impression doit être nuancée par 2 arguments :

- A. Le déficit en VITD est associé à un défaut de prolifération de cellules T, le système VITD- VDR est impliqué dans la transduction du signal via le récepteur de cellules T pour l'antigène dans les cellules naïves ; ceci suggère un rôle précoce de la VITD en amont de l'orientation de la réponse cytokinique (2,3).
- B. Il a été montré que les cellules TREG jouent un rôle important dans le « priming » des cellules T CD8, contrairement à leur effet suppressif dans les réponses auto-immunes, leur déplétion induit l'activation et l'expansion de cellules T CD8 de faible avidité liée à la surproduction de chimiokines qui stabilisent les interactions entre cellules dendritiques et cellules T de faible avidité (2,3).

Inflammation

Chez des patients ayant une cardiopathie ischémique, le déficit en VITD était associé à la mortalité mais aussi à une élévation de marqueurs d'adhésion, stress oxydatif et d'inflammation (C réactive protéine, interleukine 6). Dans une étude contre placebo, menée chez des insuffisants cardiaques, la supplémentation en VITD a permis d'abaisser le taux de TNF α et d'augmenter le taux de la cytokine IL10 (anti inflammatoire). Un taux bas de 25OHD a aussi été associé à une augmentation des marqueurs de l'activation de la coagulation. (2,3)

La supplémentation en VIT D , en plus du traitement anti tuberculeux, induit une correction beaucoup plus rapide des désordres immunitaires et inflammatoires que le traitement anti tuberculeux seul (2,3). En plus de son activation de la réponse immunitaire innée et adaptative, la VITD limiterait les conséquences néfastes de l'immunopathologie induite par les agents infectieux.

LE RÔLE DE LA VITAMINE D DANS LA RÉDUCTION DU RISQUE DE LA COVID-19

Les preuves qu'un statut élevé en VITD est lié à un risque moins important de prévalence, de gravité et de mortalité par COVID-19 ne cessent d'augmenter. Il est important de noter que l'acceptation du rôle de la VITD ne sera probablement pas validée avant la publication des rapports des essais contrôlés randomisés, prouvant que la supplémentation diminue de façon significative l'incidence, la gravité ou la mort par COVID-19 (2).

Plusieurs études, observationnelles et études contrôlées randomisées sont en cours de réalisation, les groupes à étudier sont ceux qui sont le plus à risque : les personnes atteintes de pathologies, sujets âgés en maisons de retraite, les malades alités, le personnel de santé, les personnes avec syndrome de malabsorption chronique, etc.

Dans une étude publiée en avril 2020, il a été constaté que la supplémentation en VITD pourrait réduire le risque de COVID-19, deux mécanismes ont été proposés :

- A. L'inhibition de la réplication virale et la survie du SARS COV2 induite par la libération de la cathélicidine et de défensines sous l'effet de la VITD (4,5).
- B. La diminution du risque de l'orage cytokinique via la réduction de production de cytokines pro-inflammatoires (4).

Il a également été constaté que la supplémentation en VITD réduit le risque d'infections respiratoires aiguës hautes et basses. La supplémentation recommandée a pour but d'atteindre des niveaux sériques de 25hydroxyD₃ entre 40-60 ng/ml ce qui nécessiterait probablement des doses de charge quotidiennes allant jusqu'à 5000 UI de vitamine D3. Le magnésium devrait également être associé à une dose moyenne de 400 mg/j car la conversion de la vitamine D en différents métabolites actifs implique la présence de magnésium (6).

Il a aussi été suggéré de donner de fortes doses de charge de VITD (une centaine de milliers d'unités) durant une durée moyenne de deux semaines surtout pour les sujets à risque qui n'ont pas l'habitude d'être supplémentés ; l'organisme humain met des mois à atteindre un niveau optimal avec de faibles doses quotidiennes (6).

La supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de développement de COVID-19 et ses formes graves si instaurée précocement avant une éventuelle atteinte pulmonaire ; son efficacité n'est pas certaine dans les formes évoluées. Plus récemment des études ont été présentées pour expliquer le rapport entre un taux sérique bas du 25(OH)D₃ chez certains groupes ethniques (afro-américains, asiatiques) et l'incidence et la mortalité élevées par la COVID-19 (6).

Y'a-t-il intérêt à supplémenter les COVID-19 en vitamine D ?

L'effet bénéfique de la vitamine D chez les patients atteints de COVID-19 est basé sur des preuves *in vitro* et *in vivo* concernant son rôle de modulateur musculo-squelettique et immunitaire. Dans une méta-analyse récente (7), la supplémentation en vitamine D était associée à une diminution de l'incidence de survenue d'infections respiratoires de 12 % (OR ajusté : 0,88 ; 95 % IC 0,81-0,96), principalement chez ceux qui ont de faibles niveaux de 25 (OH) D au départ (OR ajusté : 0,58 ; 95 % IC -0,40-0,82).

La carence en vitamine D est courante chez les patients gravement malades et est associée à la sévérité de la maladie, à une mortalité plus élevée et à une réduction du temps de survie en unités de soins intensifs (8). Par ailleurs, une corrélation significative entre de faibles taux sériques de vitamine D et la mortalité par COVID-19 a en effet été notée (9).

Dans la maladie pulmonaire obstructive chronique, facteur de risque de complications COVID-19, la faiblesse musculaire est associée à un mauvais pronostic indépendamment de la fonction pulmonaire et qui pourrait s'améliorer avec la supplémentation en vitamine D.

Une étude récente a également suggéré qu'une supplémentation en magnésium avec des suppléments de vitamine D serait bénéfique, car le magnésium aide à réguler l'homéostasie phosphatée et calcique (6). Les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D semblent avoir besoin du magnésium, qui joue un rôle important en tant que cofacteur dans les réactions enzymatiques, particulièrement dans le rein et le foie.

De Smet D *et al.* ont noté des effets protecteurs de la combinaison de vitamines D, Mg et B12 contre la détérioration clinique de la COVID-19 (10). Ce phénomène suit généralement un gradient Nord-Sud, les pays du sud de l'Europe affichant de façon surprenante une prévalence élevée de carence en vitamine D malgré un ensoleillement plus élevé (11). Cela pourrait expliquer d'ailleurs pourquoi les nourrissons qui reçoivent régulièrement de la vitamine D font des formes asymptomatiques de Covid-19 et moins de complications.

Néanmoins, dans un essai contrôlé randomisé publié en 2019, une supplémentation en vitamine D chez des patients de réanimation carencés n'était associée à aucun bénéfice comparé au placebo (12).

Dans un autre essai randomisé à double aveugle et contrôlé par placebo chez des patients gravement malades présentant une carence en vitamine D, la vitamine D à forte dose n'a pas réduit la durée d'hospitalisation, la mortalité hospitalière ou la mortalité à 6 mois. Par contre, les auteurs ont observé une mortalité hospitalière plus faible dans le sous-groupe de carences sévères en vitamine D (25 (OH) D ≤ 12 ng/mL) (13).

Finalement, les différentes vitamines possèdent des caractéristiques et des effets thérapeutiques individuels. Jusqu'à l'heure actuelle, la vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection au SARS-CoV-2. Mais en atténuant la tempête inflammatoire et ses conséquences, elle pourrait être considérée comme un adjuvant à toute forme de thérapie. Il est donc recommandé une dose quotidienne de 800 UI/jour de cholécalciférol (ou équivalent) (14,15). Des doses plus élevées, si nécessaire (par exemple en cas de carence en vitamine D), doivent être administrées conformément aux recommandations internationales ou locales à condition qu'elles ne dépassent pas le niveau maximal tolérable de 4000 UI / jour (16).

CONCLUSION

La vitamine D intervient probablement dans le cours évolutif de la COVID-19 en atténuant le processus d'emballement inflammatoire au niveau du système rénine-angiotensine et en affectant le système immunitaire. Grâce à ses propriétés anti-infectieuses et immunomodulatrices. Des études randomisées contrôlées de large ampleur, en termes de taille et de typage clinique des populations, sont à mener afin de déterminer dans quelle mesure la gestion de la pandémie à Sars-CoV2 pourrait passer par celle de la carence vitaminique D, qui existe de façon continue dans la plupart des pays du monde. Explorer l'utilisation thérapeutique de la vitamine D dans la prévention de l'hyperactivation inflammatoire de la pathologie Covid-19, et obtenir une meilleure compréhension des effets de la vitamine D, à la fois pro-oxydants sur le système immunitaire et antioxydants sur les cellules pulmonaires, seraient les objectifs premiers à atteindre de ces études.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. :4.
2. N A. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health [Internet]. 2020 Jun 20 [cited 2020 Aug 11]; Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7305922>
3. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 — 新冠肺炎研究合作 [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/zh/publications/clinical-and-immunological-features-of-severe-and-moderate-corona>
4. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Archives of Internal Medicine [Internet]. 2009 Feb 23 [cited 2020 Aug 11];169(4):384. doi=10.1001/archinternmed.2008.560
5. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2020 Aug 11];i6583. doi/10.1136/bmj.i6583
6. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jul 25];12(4):988.

7. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2020 Jul 23];i6583. doi/10.1136/bmj.i6583
8. Tramontana F, Napoli N, El-Hajj Fuleihan G, Strollo R. The D-side of COVID-19: musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2020 Jul 23];
9. McCartney D, Byrne D. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Irish medical journal*. 2020 Apr 3;113:58.
10. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gyspeerd S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 May [cited 2020 Jul 23]. doi/10.1101/2020.05.01.20079376
11. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019 Apr;180(4):P23–54.
12. Reyes J. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study [Internet]. *Emerginova*. 2020 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://emerginova.com/patterns-of-covid19-mortality-and-vitamin-d-an-indonesian-study/>
13. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520–30.
14. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Jul 25];68(1):2–5. doi : 10.1007/s12020-020-02294-5
15. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2020 Jul 25]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
16. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, et al. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int*. 2012 Dec;91(6):365–9.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net



Hydroxychloroquine et insuffisance rénale chronique : cas clinique et revue de la littérature

Hydroxychloroquine and chronic renal failure: case report and literature review

Chahrazed Bekhtaoui, Hichem Bouguedra, Abderrahmane Boulerial, Hassen Chadou, Fatma Boudia, Houari Toumi.

Service de pharmacovigilance
EHU Oran / Laboratoire de
recherche en développement
pharmaceutique. Université
Oran 1 – Algérie

Correspondance à :
Houari TOUMI
toumi54@live.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S717>

Historique de l'article :

Reçu le 12 juillet 2020
Accepté le 13 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

En Algérie, le protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine essentiellement fut adopté depuis le 23 mars 2020, auquel ont été soumis les patients atteints de Covid-19. Ce protocole a prouvé son efficacité "quasi totale" selon le taux de guérison de 98.2% sur un total 16000 cas traités [1]. L'hydroxychloroquine (HCQ) est préférée pour sa meilleure tolérance attendue, sur la base des publications de travaux préliminaires de plusieurs équipes que nous avons analysées précédemment avec un recul de trois mois supplémentaires. Sur le plan pharmaceutique, on s'intéresse à la pharmacologie de cette molécule et souligne l'intérêt d'études pharmacocinétiques pour définir le schéma posologique optimal pour les patients avec un statut particulier (Insuffisance Rénale - Insuffisance Hépatique - grossesse) COVID-19. Sur la base de ces travaux, on peut proposer des ajustements posologiques et optimiser la chronologie d'administration avec une surveillance thérapeutique des médicaments qui doit être pratiquée pour personnaliser le schéma posologique individuel. Donc le rôle du pharmacien hospitalier est essentiel dans le contexte de la pandémie pour optimiser et modifier les pratiques en élaborant de nouveaux protocoles d'ordonnance tout en s'assurant d'une bonne gestion des effets indésirables.

Mots-clés : hydroxychloroquine ; COVID 19 ; pharmacocinétique ; insuffisance rénale ; optimisation.

ABSTRACT

In Algeria, the essentially hydroxychloroquine therapeutic protocol was adopted on March 23, 2020, to which patients with Covid-19 were put. This protocol has proved its effectiveness according to the cure rate of 98.2% on a total of 16000 treated cases. [1]. Hydroxychloroquine (HCQ) is preferred for its better expected tolerance, based on the publications of preliminary work by several teams that we analyzed previously with a further three months' follow-up. On the pharmaceutical level, we are interested in the pharmacology of this molecule and underline the interest of pharmacokinetic studies to define the optimal dosage regimen for patients with a particular status (Renal Insufficiency - Hepatic Insufficiency - Pregnancy) in COVID-19. On the basis of this work, we can suggest dose adjustments and optimize the administration schedule with therapeutic monitoring of drugs which must be carried out to personalize the individual dosage regimen. So, the role of the hospital pharmacist is essential in the context of the pandemic to optimize and modify practices by developing new prescription protocols while ensuring good management of adverse effects.

Keywords: hydroxychloroquine; COVID-19; pharmacokinetics; renal failure; optimization.

INTRODUCTION

En Algérie, le protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine (HCQ) essentiellement fut adopté depuis le 23 mars 2020, auquel ont été soumis les patients atteints de Covid-19. Ce protocole a prouvé son efficacité "quasi totale" selon le taux de guérison de 98.2 % sur un total de 16.000 cas traités [1].

L'HCQ est préférée pour sa meilleure tolérance attendue, sur la base des publications de travaux préliminaires de plusieurs équipes que nous avons analysées précédemment avec un recul de trois mois supplémentaires.

Sur le plan pharmaceutique on s'intéresse à la pharmacologie de cette molécule et souligne l'intérêt d'études pharmacocinétiques pour définir le schéma posologique optimal pour les patients avec un statut particulier (Insuffisance Rénale - Insuffisance Hépatique - Grossesse) et COVID-19. Sur la base de ces travaux, on peut proposer des ajustements posologiques et

optimiser la chronologie d'administration avec une surveillance thérapeutique des médicaments qui doit être pratiquée pour personnaliser le schéma posologique individuel.

Donc le rôle du pharmacien hospitalier est essentiel dans le contexte de la pandémie pour optimiser et modifier les pratiques en élaborant de nouveaux protocoles d'ordonnance tout en s'assurant d'une bonne gestion des effets indésirables.

DESCRIPTION DU CAS

Il s'agit d'un patient âgé de 18 ans avec un poids de 65 kg confirmé COVID-19 positif atteint d'une néphropathie malformative, admis le 11/05/2020 au service COVID Établissement Hospitalo-Universitaire EHU, Oran, Algérie après suspicion de contamination dont le père est confirmé positif.

Pour citer l'article :

Bekhtaoui C, Bouguedra H, Boulerial A, et al.
Hydroxychloroquine et insuffisance rénale chronique : cas clinique et revue de la littérature.
Batna J Med Sci.
2020;7(S1):S30-S33.
<https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S717>

Le patient étant asymptomatique avec un état général conservé, diurèse 1100 ml, une pression artérielle= 120/80, une température : 36,2 °C, une fréquence cardiaque =90 bpm, une saturation en oxygène SAO₂= 98%, et présentant à l'ECG un rythme sinusal régulier (PR=0.16 s, QRSfin, AXE normal, QTc =400ms).

Le patient a été mis sous traitement spécifique du protocole national. Ce dernier fera appel aux médicaments suivants : hydroxychloroquine, comprimés de 200mg à raison de 200 mg x 3 fois par jour pendant 10 jours en association avec l'azithromycine comprimés 250 mg à raison de 500 mg le premier jour suivi de 250 mg par jour pendant les 4 jours suivants,

Vu l'insuffisance rénale sévère (clairance = 8 ml/min), il a été recommandé un ajustement posologique de l'HCQ suite à un avis en néphrologie, soit une réduction de 50 % de la dose standard à raison de 100 mg d'HCQ trois fois par jour.

Après sollicitation de l'unité d'optimisation thérapeutique du service pharmacovigilance EHU, des gélules avec le dosage recommandé ont été préparés; associées à une analyse pharmaceutique de la prescription médicale du patient par l'équipe de pharmacie clinique.

L'évolution de la clairance du patient durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation était comme suit (tableau 1) :

Tableau 1. Évolution de la clairance du patient durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation.

Durée de l'hospitalisation	J1	J2	J3	J4	J5
Clairance ml/min/1.73 m ² (MDRD)	6.28	6.1	6.51	6.91	7.31
Clairance ml/min (cockcroft)	9.73	9.49	10.09	10.57	11.09

PHARMACOCINÉTIQUE ET PROFIL DE TOXICITÉ DE L'HCQ

L'hydroxychloroquine est un antimalarique de la classe des amino-4-quinoléines qui a trouvé sa place dans le protocole ministériel proposé par la commission d'expert face à la pandémie COVID-19 [2].

Cette molécule est rapidement absorbée dans le tube digestif après administration par voie orale ; elle possède un grand volume de distribution et elle est fortement liée aux protéines plasmatiques avec une forte distribution dans les tissus suivants : rein, foie, poumons, cellules contenant la mélanine comme celles des yeux et de la peau. Elle traverse le placenta. Elle est métabolisée majoritairement en monodeséthylchloroquine (clétoquine) et bisdeséthylchloroquine au niveau hépatique. Il a été rapporté que le monodeséthylchloroquine possède une certaine activité.

L'élimination est principalement rénale : 50 % sous forme inchangée et 10 % sous forme monodéséthylchloroquine. La demi-vie de l'hydroxychloroquine est d'environ 30 jours. Cette molécule s'accumule donc dans les tissus et peut être retrouvée plusieurs semaines à mois dans les tissus. L'hydroxychloroquine est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de CYP2C6 ; de possibles interactions médicamenteuses pharmacocinétiques devraient être prises en compte [2,3] :

- *Les contre-indications* : rétinopathies, anémie hémolytique, porphyrie, déficit en G6PD, myasthénie [3].
- *Les effets indésirables* les plus fréquents de l'hydroxychloroquine sont comme suit : maux de tête, éruptions cutanées, prurit, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), troubles visuelles et cardiomyopathie. Il a été rapporté que ces effets indésirables étaient plus fréquents et sévères à doses élevées et à long terme.
- *Toxicité rétinienne* : elle dépend de la dose quotidienne (> 400mg/J), la dose cumulative (> 1000g), les facteurs de risque que présente le patient ainsi qu'une durée de traitement > 5 ans. La toxicité rétinienne n'est pas mise en question dans ce cadre d'étude compte tenue de la courte durée d'administration du traitement (10 jours).
- *Toxicité cardiaque* : la cardiotoxicité de l'hydroxychloroquine est attribuable à une action semblable à l'action de la quinidine qui cause : une action inotrope négative, inhibe la dépolarisation diastolique spontanée, ralentit la conduction, allonge la période réfractaire efficace et élève le seuil électrique. Il en résulte une dépression de la contractilité, une altération de la conductivité, une diminution de l'excitabilité et un possible stimulus anormal responsable de mécanismes de réentrée. L'arrêt cardiaque peut être la première manifestation d'un surdosage. L'hypokaliémie associée à ces surdosages est corrélée avec la gravité de l'intoxication. Le mécanisme semble être un transport intracellulaire de potassium au lieu d'un véritable déficit de potassium.
- *Les effets secondaires graves* que peut provoquer l'hydroxychloroquine essentiellement les arythmies cardiaques sont connues notamment le risque d'allongement de l'intervalle QTc. Ces effets peuvent être encore renforcés par l'administration simultanée d'autres médicaments comme l'azithromycine. En outre, ces deux principes actifs peuvent endommager le foie, les reins ou le système nerveux et induire une baisse de la glycémie. De sérieux signes de toxicité cardiaque ont été rapportés à des concentrations sanguines d'hydroxychloroquine se situant de 2,05 à 29,40 mmol/l. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients recevant ce traitement pour COVID-19 et d'assurer un monitoring cardiaque [3,4].

La maladie de Whipple est une maladie infectieuse systémique causée par *Tropheryma whipplei* où le traitement de référence est l'association doxycycline et l'hydroxychloroquine. Dans cette indication, l'HCQ est administré à la même posologie que dans le protocole covid-19 proposé (600 mg par jour). Les taux plasmatiques de l'HCQ ciblés décrits dans la littérature sont de 1+/- 0,2 ug/ml [5].

HYDROXYCHLOROQUINE ET INSUFFISANCE RÉNALE

L'HCQ est excrétée majoritairement par voie rénale. Une attention particulière prêté aux patients atteints d'une insuffisance rénale propices à développer une cardiotoxicité précoce. Il a été recommandé d'utiliser des doses plus faibles d'HCQ [6,7] variant en fonction du débit de filtration glomérulaire (tableau 1) et du type de dialyse (tableau 2 et 3). Il est décrit dans la littérature que la dialyse ne fait pas baisser significativement les concentrations plasmatiques. Les réductions posologiques illustrées dans les tableaux sont recommandées dans le cadre de pathologies inflammatoires systémiques telles que le lupus, une indication dans laquelle la prise de l'HCQ est à long terme avec des posologies faibles (200 mg) et en dose unique pour objectif d'éviter la toxicité cumulative rétinienne. Comparé à l'indication COVID-19 ou

des doses plus élevées (600 mg) sont préconisées pour une durée de prise raccourcie de 10 jours, aucune recommandation d'ajustement posologique n'a été posée à l'heure actuelle ; néanmoins dans la littérature il a été rapporté des dysfonctions systoliques précoces et réversibles notifiées au 10^{ème} jour de traitement à base d'HCQ prise à une posologie de (600 mg/j) chez des terrains à fonction rénale normale et ce dans le contexte de traitement d'une endocardite de Whipple [5].

Du fait du manque de recul sur l'adaptation posologique et afin d'éviter la toxicité cardiaque précoce chez les insuffisants rénaux, une réduction de 50 % de l'HCQ a été proposée. L'évaluation cardiaque de ce patient n'a montré aucune anomalie.

Tableau 2. Dose journalière recommandée de l'hydroxy-chloroquine selon le débit de filtration glomérulaire en prévention de la toxicité rétinienne (DFG) [6].

DFG (mL/min)	Dose max journalière d'hydroxychloroquine
30-50	Maximum 75 % de la dose
10-30	25-50 % de la dose
< 10	25- 50 % de la dose- utilise avec précaution

Tableau 3. Dose chez les patients bénéficiant d'une thérapie de remplacement rénal [6].

Thérapie de remplacement rénal	Dose journalière
CAPD	Non dialysé. Dose pour un DFG<10 mL/min
HD	Non dialysé. Dose pour un DFG<10 mL/min
HDF/highFlux	Dialysabilité non connue. Dose pour un DFG<10 mL/min
CAV/VVHD	Dialysabilité non connue. Dose pour un DFG=10-30 mL/min

Continuousambulatoryperitonealdialysis (CAPD), intermittent haemodialysis (HD), Haemodiafiltration (HDF) Continuousarteriovenous/venovenoushaemodialysis (CAV/VVHD) Débit de filtration glomérulaire (DFG).

Optimisation thérapeutique de l'hydroxychloroquine

Au niveau du service de pharmacovigilance, unité d'optimisation thérapeutique, une préparation d'hydroxy-chloroquine dosée a 100 mg a été réalisée selon les étapes suivantes :

I-Calcul de la masse totale du principe actif

Masse totale du principe actif = dosage unitaire demandé x nombre de gélules à préparer (= 100 x 30 = 3000 mg).

Sachant que le nombre de gélules à préparer = posologie x durée du traitement (=3 x 10 = 30).

Déconditionnement d'une spécialité

C'est le calcul du nombre de comprimés à broyer ou de gélules à vider de leur contenu :

N Cp = dosage unitaire demandé x nombre de gélules à préparer

Dosage initial du médicament

N Cp = 100 x 30 / 200 = 15 cp

Ajustement du volume du diluant à ajouter

Selon la taille de la gélule désirée on peut calculer le volume du diluant à ajouter. On a besoin de 0,5 ml de diluant pour chaque gélule. Pour 30 gélules on a besoin de 15 ml de diluant.

Étapes suivantes :

- Trituration au mortier du principe actif + diluant,
- Préparation du gélulier,
- Remplissage et éjection des gélules,
- Mise en pilulier,
- Étiquetage.

SOINS PHARMACEUTIQUES

Prescription médicale

- Hydroxychloroquine gel 100mg 3*j pendant 10 jours
- Azithromycine 500 mg le premier jour ensuite 250 mg pendant 4 jours
- Cefotaxime 1g 3*j
- Enoxaparine 4000 UI pendant 10 jours

Notre équipe a procédé à l'analyse pharmaceutique, différents problèmes liés au médicament ont été détectés :

Interaction médicamenteuse : type association déconseillée (hydroxychloroquine/azithromycine).

L'hydroxychloroquine peut prolonger l'intervalle QT. Théoriquement, la coadministration avec d'autres médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT (azithromycine) peut entraîner des effets additifs et un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris la torsade de pointes et la mort soudaine. En général, le risque d'un médicament individuel ou d'une combinaison de médicaments causant une arythmie ventriculaire associée à l'allongement de l'intervalle QT est en grande partie imprévisible, mais peut être accru par certains facteurs de risque sous-jacents, comme le syndrome congénital de l'intervalle QT long, les maladies cardiaques et les perturbations électrolytiques (ex., hypokaliémie, hypomagnésémie). De plus, l'étendue de l'allongement de l'intervalle QT induit par le médicament dépend du médicament en cause et de sa posologie.

Intervention pharmaceutique

1- La Co-administration d'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT devrait généralement être évitée. Les patients traités avec de l'hydroxychloroquine devraient être conseillés de consulter rapidement un médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient indiquer la présence de torsades de pointes telles que des étourdissements, des évanouissements, des palpitations, un rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou syncope [09].

2- Calcul du Score de Tisdale pour prédire le risque de prolongation de l'intervalle QT [10,11]. ce score est disponible en ligne (<https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation#evidence>). Le score calculé du patient en question étant égal à 6 équivaut à un score faible : Faible risque de prolongation de l'intervalle QT ; il faut toujours considérer qu'un risque plus élevé peut se développer en fonction de l'évolution clinique et des interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique.

Sur cette base on recommande :

- L'ECG, répété 8 à 12 heures après le début du traitement prolongateur du QT pour rechercher des signes de prolongation du QT, avec une surveillance plus étroite si elle est observée.
- Corriger les anomalies électrolytiques et maintenir la kaliémie > 4,0 mEq / L et le magnésium sérique > 2,0 mg / L.

Non conformité aux référentiels / contre indication : Lovenox 4000 UI inj/j pendant 10 jours [12].

Rappel : les facteurs de risque des patients candidats à une prophylaxie sont bien connus [13,14,15] : âge, infection aigue, cancer actif, antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), immobilisation prolongée, insuffisance cardiaque chronique et insuffisance respiratoire.

Le patient en question présente deux facteurs de risque (infection covid-19 et hospitalisation) ; ce qui appelle à la nécessité d'une thromboprophylaxie :

Description du problème avec le traitement médicamenteux : le patient étant insuffisant rénal terminal, il n'est pas recommandé d'utiliser l'héparine à bas poids moléculaire du fait de la majoration du risque hémorragique.

Intervention pharmaceutique : Substitution / Échange

La clairance du patient étant inférieure à 15 ml/min (8ml/min) : on recommande une substitution avec HNF SC (Calciparine selon le registre de l'établissement),

La posologie recommandée figure dans le tableau suivant le risque thromboembolique :

Tableau 4. Posologie recommandée en fonction du risque thromboembolique.

Poids	Risque thrombo-embolique	
	Bas	Elevé
50-80 kg	5000 U 2*/j	5000 U 3*/j

Risque élevé en cas de : cancer actif, antécédents de MTEV, chirurgie récente, thrombophilie connue.

Ceci dit notre patient ayant un risque thromboembolique bas, on recommande une posologie de 5000U 2*/j.

Monitoring à suivre pour la recommandation HNF :

Kaliémie, Numération des plaquettes avant traitement et 2*/semaine pendant le traitement, Bilan hépatique avant traitement, la surveillance de l'anti-Xa ou du TCA n'est pas recommandée lorsque l'héparine est utilisée à visée préventive [16].

Surdosage / posologie supra thérapeutique :

Cefotaxime (Claforan) 1G 3*j pendant 10 jours [17].

Intervention pharmaceutique : Adaptation posologique

Chez les patients ayant une clairance inférieure à 10 ml/min ; après une dose initiale normale, les doses d'entretien doivent être réduite de moitié par rapport à la dose normale sans changement de l'intervalle de dose. On recommande une posologie 500mg/3*j après une dose initiale de 1G/3*j.

Monitoring à suivre :

- **Bilan hépatique :** l'hydroxychloroquine est métabolisé au niveau du foie, il est nécessaire d'évaluer le bilan hépatique avant de commencer le traitement. L'insuffisance hépatique cause une accumulation d'hydroxychloroquine dans les tissus, ce qui équivaut à un surdosage [2].

- **Magnésémie :** il est nécessaire d'effectuer une magnésémie couplé à une kaliémie pour un monitoring cardiaque optimal [8].

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Arezki.B La chloroquine a prouvé son efficacité avec le rétablissement de 98,2% des patients. journal El Watan -01 juin 2020.
2. C. Samer, F. Curtin, KR Ing-Lorenzini, P. Vetter ; Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique ; Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques ; Hopitaux Universitaires Genève Date création V 1.0: 11.03.2020
3. Société suisse de Pharmacologie clinique et de Toxicologie. Bases de la thérapeutique médicamenteuse 2005.
4. KATHY MARQUADT, PHARM D; treatment of hydroxychloroquine overdose; American journal of emergency medicine volume 19, number 5, septembre 2001
5. Y. Zerbib, M.P. Guillaumont, G. Touati, P. Duhaut, J. Schmidt ; Cardiotoxicité précoce de l'hydroxychloroquine ; La Revue de médecine interne (2015)
6. Ashley C, and Currie A, Eds UK Renal Pharmacy Group. TheRenal Drug Handbook, 2009 ;p362.
7. Bethel M, et al. Hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus with end-stage renal disease. J Investig Med 2016;64:908–910.
8. Samer C,Curtin F, Ing-Lorenzini KR, Vetter P. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique. groupe Guidelines COVID HUG. 2020. p13
9. <https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation#evidence>
10. <https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation#evidence>
11. James E Tisdale 1, Heather A Jaynes ; Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients; Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jul;6(4):479-87
12. RCP cefotaxime, ANSM,2017
13. Amin AN, Varker H, Prinic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. J Hosp Med. mars 2012;7(3):231-8.
14. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med. 9 sept 1999;341(11):793-800.
15. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. févr 2016;149(2):315-52.
16. iKb cardiologie vasculaire 8ème édition-2018.
17. RCP Céfotaxime compte rendu ANSM mai 2020.

Biothérapies prometteuses dans la COVID-19

Promising biologic therapies in COVID-19

Siham Bencheikh, Fadia Rahal, Salima Lefkir-Tafiani

Service de rhumatologie CHU
Beni Messous, Alger - Algérie

Correspondance à :
Siham BENCHEIKH
dr.sihambencheikh@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S718>

Historique de l'article :

Reçu le 6 août 2020

Accepté le 12 août 2020

Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Bencheikh S, Rahal F, Lefkir S. Biothérapies prometteuses dans la COVID-19. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S34-S37. <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S718>

RÉSUMÉ

Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2 ont démontré que les formes graves de la COVID-19 avec des dommages cellulaires importants sont dues à une libération excessive des cytokines comme l'IL-6, IL-2, l'IL-7, l'IL-10 et le TNF-alpha. De ce fait le contrôle de cette tempête cytokinique a été proposé comme un moyen de sauvetage. De multiples essais cliniques utilisant des biothérapies visant à neutraliser ces cytokines sont en cours avec des résultats prometteurs pour certains d'entre eux. Malheureusement, aucun traitement efficace que ce soit curatif ou préventif (vaccin) n'a encore vu le jour et ce malgré les efforts déployés par la communauté scientifique de par le monde depuis le début de cette pandémie.

Mots-clés : Biothérapies, Tempête cytokinique, Covid-19.

ABSTRACT

The progress for understanding the pathophysiology of the infection with SARS-CoV-2 showed that severe forms of COVID-19 with significant cellular damages are due to excessive release of cytokines like IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 and TNF alpha. Therefore, the control of the cytokine storm has been suggested as a way of saving this category of patients, and multiple clinical trials using biologics, aiming at neutralizing these cytokines, are underway with promising results for some. Unfortunately, no effective treatment, whether curative or preventive (vaccine) has yet emerged, despite the efforts made by the scientific community around the world since the beginning of this pandemic.

keywords: Biologic therapies, Cytokine storm, Covid -19

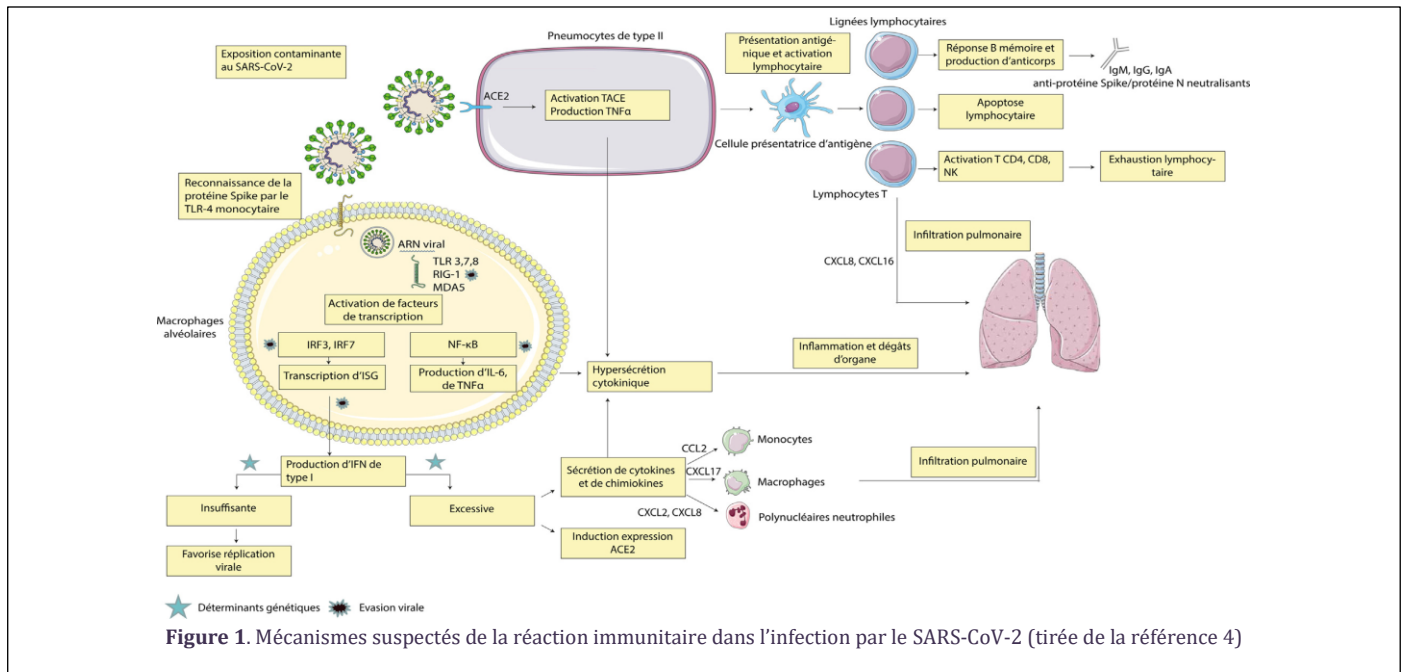
INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par le Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SRAS-CoV-2), dont les gouttelettes de salive et les contacts constituent le principal mode de transmission.

Depuis le premier cas signalé à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, l'épidémie s'est progressivement étendue, devenant rapidement une infection pandémique ; il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans. Ce nouveau coronavirus a touché plus de 13 millions de personnes avec 580 045 décès signalés dans le monde (1) incombant ainsi à la communauté scientifique d'accélérer les recherches et de multiplier les essais cliniques mais malgré tous les efforts déployés, à ce jour il n'existe aucun traitement spécifique de la COVID-19 aux différents temps de son évolution, depuis sa prévention jusqu'à ses complications les plus sévères. Les médicaments étudiés actuellement ont été conçus pour d'autres affections, ce sont donc des médicaments « repositionnés ». Aucun d'entre eux n'est dénué d'effets indésirables et leur évaluation repose toujours sur l'estimation d'un rapport bénéfice/risque.

Les cibles thérapeutiques sont les suivantes :

- Le virus SRAS-CoV-2 lui-même : inhibiteurs de l'entrée du virus dans la cellule cible (anticorps de patients convalescents, inhibiteur de protéase à sérine/mésylate de camostat) ; inhibiteurs du trafic intracellulaire du virus (hydroxychloroquine [HCQ]) ; médicaments antiviraux, seuls ou en association, avec ou sans interféron, ayant une action à différentes étapes du cycle viral : inhibition de la réplication du génome viral par des inhibiteurs de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (remdesivir) ou inhibiteurs de protéases (lopinavir et ritonavir) (2);
- Les mécanismes immuno-inflammatoires dérégulés : Ils sont induits par l'infection chez certaines personnes (« orage cytokinique ») : anticorps comme les anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL6 et d'autres immunosuppresseurs et immunomodulateurs qui ont démontré une efficacité sur la COVID-19 à la fois *in vitro* et sur un modèle animal ainsi que dans les petites séries de cas (3).
- D'autres pistes sont suggérées par des observations cliniques ou épidémiologiques, par exemple la moindre fréquence du tabagisme ou des affections psychiatriques chez les patients atteints par la COVID-19 (nicotine, chlorpromazine).



PROFIL DES CYTOKINES AU COURS DE LA COVID 19 (FIGURE 1)

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale (4), et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire avec hypersécrétion de cytokines (tempête cytokinique) ainsi des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de forme sévère de la COVID-19 (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF-alpha) (5). Certaines d'elles emploient une voie de signalisation intracellulaire distincte médiée par Janus kinases (JAK) (6). Par exemple, l'IL-6, qui agit comme un élément pivot dans le syndrome de libération de cytokines (SRC), active la voie de signalisation JAK-STAT (Janus kinases and signal transducers and activators of transcription) pour conférer diverses fonctions biologiques y compris la régulation immunitaire (7). Plusieurs chimiokines sont également hyper-produites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés et parmi elles la CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), la CCL2 et la CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), la CCL7 (recrutant les monocytes) et la CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK). Les gènes de la voie de NF-κB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- alpha.

Dans l'étude de Zhou *et al.*, des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère (8). Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. En revanche, les taux d'IL-1 bêta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés. Cette hyperactivation de la voie NF-κB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF-alpha NFκB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire. La production de TNF-alpha semble également inductible par

liaison de la protéine S à l'ACE2 (L'enzyme de conversion de l'angiotensine II), responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF-alpha converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2. Des études suggèrent aussi l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère (4).

LES BIOTHÉRAPIES À L'ESSAI

Inhibiteurs de l'Interleukine-6 (IL-6)

Le rationnel derrière l'utilisation des molécules bloquant les récepteurs à l'interleukine 6 (IL-6) repose sur une accumulation de données montrant l'implication de l'IL6 dans la COVID-19. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par divers types de cellules, notamment les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes (9). L'infection par le SARS-CoV induit une production dose-dépendante d'IL-6 à partir des cellules épithéliales bronchiques (10).

Trois anticorps monoclonaux (mAb) enregistrés bloquent les récepteurs IL6 (IL6R) :

- Le Tocilizumab (Actemra®, Roche) est une immunoglobuline IgG1 humanisée qui se lie à l'IL6R soluble et lié à la membrane, inhibant la signalisation pro-inflammatoire de l'IL6. Ses principales indications enregistrées sont : la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique systémique et l'artérite à cellules géantes.
- Le Sarilumab (Kevzara®, Sanofi/Regeneron) est une immunoglobuline IgG1 entièrement humaine qui se lie à l'IL6R soluble et lié à la membrane. Il est actuellement enregistré (États-Unis, UE, Suisse) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le Siltuximab (Sylvant®, Janssen-Cilag) est une immunoglobuline IgG1k chimérique empêchant la liaison de l'IL-6 humaine aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6R). Il est indiqué (Etats-Unis, UE, Suisse) pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique (MC), non-infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et le HHV-8 (virus d'herpès humain 8).

Plusieurs autres études observationnelles rétrospectives sur de petites séries parlent d'efficacité du Tocilizumab majoritairement chez les patients atteints d'une forme sévère COVID-19 (soins intermédiaires ou soins intensifs) (11).

Une étude rétrospective portant sur 21 patients atteints de formes graves de la COVID-19 a montré qu'un traitement par Tocilizumab à raison de 4 à 8 mg/kg en perfusion d'une heure à 12h d'intervalle améliore la saturation en oxygène et les images de pneumonie observées sur la TDM, avec normalisation de la lymphopénie chez la plupart des patients et normalisation des niveaux de PCR chez la plupart des patients (12).

Les recommandations chinoises ont introduit le Tocilizumab comme option pour les patients souffrant d'une atteinte pulmonaire bilatérale étendue ou pour les patients gravement malades présentant des taux élevés d'IL-6 (13). Cependant, aucune donnée n'est encore disponible sur l'introduction du tocilizumab chez les patients COVID-19 présentant des stades précoces d'insuffisance respiratoire, mais dans la littérature rhumatologique, l'intérêt majeur d'un traitement précoce par ce médicament sur la progression des dommages due à l'inflammation a été bien documenté, certaines recommandations ont introduit le dosage de l'IL6 avec un seuil supérieur à 20 pg/ml comme critère de traitement par le Tocilizumab(14).

La preuve de l'efficacité clinique et de l'innocuité du tocilizumab chez les patients atteints de COVID-19 n'a toutefois pas été établie dans des études randomisées contrôlées.

Concernant le Sarilumab, des données préliminaires non publiées concernant une étude de phase 3 aux États-Unis montrant l'absence de bénéfice du Sarilumab à 400 mg vs placebo chez des patients COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique. Jusqu'à l'heure actuelle, près de 60 essais cliniques sont répertoriés sur clinicaltrials.gov pour le Tocilizumab, 17 pour le Sarilumab et 3 pour le Siltuximab. L'utilisation du Tocilizumab (et autres anti-IL6R) pour la prise en charge de la COVID-19 doit être murement réfléchi et discuté avec le patient, tout en prenant en compte le rapport bénéfice/risque.

Leur utilisation devrait ainsi être privilégiée dans le cadre d'essais cliniques (11).

Inhibiteurs de Interleukine (IL1)

L'IL-1 joue un rôle essentiel dans le syndrome de libération de cytokines, et elle pourrait être impliquée dans la pneumonie interstitielle de COVID-19. L'anakinra (antagoniste des récepteurs de IL1) est une biothérapie bien connue des rhumatologues avec sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la PR. C'est une biothérapie anti-inflammatoire puissante ayant fait l'objet de quelques études d'efficacité dans les sepsis sévères. L'interleukine 1 est l'une des cibles thérapeutiques potentielles des formes sévères hyper-inflammatoires de la COVID-19. Il existe plusieurs essais cliniques en cours. Les essais cliniques parisiens Ana-COVID (15) et italien (16) ont montré que le traitement par Anakinra a été associé à la réduction des besoins de ventilation mécanique et de mortalité, sans pour autant agir sur le taux de la C-réactive protéine.

Anti TNF-Alpha

Il existe aujourd'hui quelques observations de patients traités par anti-TNF alpha et ayant développé une infection COVID-19.

Plusieurs observations ont fait état d'une évolution tout à fait bénigne chez 3 patients traités par inhibiteurs du TNF alpha. Il s'agit d'un sujet ayant une maladie de Behçet, pour le second une PR et pour le 3ème une spondylarthrite ankylosante (17).

Au moment de l'infection COVID-19, les 3 patients sont considérés en rémission. Ils ne reçoivent pas de corticothérapie. Il s'agit de l'infliximab dans 2 cas et du golimumab dans 1 cas. Les 3 patients ont fait une forme considérée comme bénigne avec notamment absence de dyspnée. Aucun patient n'a nécessité d'hospitalisation et aucun n'a fait l'objet d'un traitement spécifique de type antiviral ou hydroxychloroquine. Les auteurs signalent que le traitement anti-TNF a pu être repris 3 semaines après la résolution des symptômes.

Dans leur discussion, les auteurs rappellent que *in vitro* le TNF peut être associé à une plus grande pénétration intracellulaire du virus via l'interaction avec ACE2, par conséquent l'augmentation de la production de TNF pourrait donc faciliter l'infection virale et causer des dommages aux organes. En effet, un traitement anti-TNF a été suggéré comme option thérapeutique possible dans le cadre de COVID-19 (18).

Anti-JAK

Les Janus kinases (JAK) sont une famille de tyrosine kinases. Cette petite famille se compose de JAK1, JAK2, JAK3 et de la tyrosine kinase 2 (TYK2).

Utilisées pour le traitement de nombreuses pathologies inflammatoires telles que la maladie inflammatoire de l'intestin, la PR et le rhumatisme psoriasique. Des études préliminaires ont également soutenu leurs implications thérapeutiques dans le traitement de l'orage cytokinique des formes sévères de la Covid 19.

Le baricitinib, inhibiteur réversible et sélectif des Janus kinases (JAK) 1 et 2. interférant avec la signalisation en aval de nombreuses cytokines comme l'IL-6, il peut également prévenir le syndrome de libération de cytokines qui s'ensuit. Cependant, l'inhibition de la JAK 1 interfère également avec la signalisation de l'interféron qui devrait probablement être préservée dans les premières phases de la maladie. Il faut donc réfléchir à l'équilibre entre les effets bénéfiques et les effets nocifs et définir clairement le délai d'utilisation du baricitinib (19). Sans oublier le risque de réactivation du Virus varicelle-zona, Herpès Simplex et Epstein Barr Virus (20), ce qui pourrait considérablement limiter son utilisation dans le SRAS-CoV-2.

Le tofacitinib, inhibiteur de JAK1 et 3 pourrait atténuer l'inflammation alvéolaire en bloquant le signal IL-6. Il fait l'objet de 3 essais en cours seul ou en association avec l'hydroxychloroquine qui vise à démontrer que l'administration précoce de tofacitinib chez des patients atteints de pneumonie symptomatique pourrait empêcher la détérioration de la fonction respiratoire et le besoin d'une ventilation mécanique et/ou d'une admission dans une unité de soins intensifs.

Interféron β 1a (SNG001)

Le SNG001 est un médicament inhalé qui contient une protéine antivirale appelée interféron bêta (IFN- β). - β est produit dans les poumons lors d'infections pulmonaires virales. Il a été démontré que les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines maladies chroniques présentent une carence en IFN- β . De nombreux virus inhibent l'IFN- β dans le cadre de leur stratégie pour échapper au système immunitaire. L'ajout d'IFN- β in vitro protège les cellules pulmonaires de l'infection virale. L'IFN- β protège les cellules contre les coronavirus MERS et SRAS (proches parents du SARS-CoV-2), une théorie a été soulevée selon laquelle le SNG001 pourrait fonctionner en augmentant la production d'IFN- β - censé être supprimé par les coronavirus, pour prévenir ou réduire les symptômes de maladies respiratoires graves, telles que la pneumonie. Au Royaume-Uni, un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du SNG001 inhalé (IFN- β 1a pour nébulisation) pour le traitement des patients atteints d'une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 semble être très prometteur (21).

CONCLUSION

Les différentes autorités de santé au monde ont considéré probablement par prudence que les affections inflammatoires chroniques traitées par biomédicaments pouvaient être à risque plus élevé de faire la COVID-19 et notamment des formes sévères de cette virose initialement respiratoire. Pour autant, nous n'avons pas de donnée qui démontre formellement cette augmentation de risque, et à l'inverse les biothérapies ciblées anti-inflammatoires pourraient être bénéfiques en particulier lors des phases dites d'orage cytokinique.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. 20.5.28-Avis-de-ontologie-et-Tt-Covid-v-20.5.29.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/05/20.5.28-Avis-de-C2%B4ontologie-et-Tt-Covid-v-20.5.29.pdf>
3. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. J Autoimmun [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 24];111:102468.
4. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue de Médecine Interne [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 24];41(6):375–89.
5. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 24];395(10235):1517–20.
6. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017 Dec;16(12):843–62.
7. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity. 2019 16;50(4):1007–23.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Jul 24];395(10229):1054–62.
9. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Annals of Oncology [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 24];31(7):894–901.
10. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus-Induced Lung Epithelial Cytokines Exacerbate SARS Pathogenesis by Modulating Intrinsic Functions of Monocyte-Derived Macrophages and Dendritic Cells. J Virol [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Jul 24];83(7):3039–48.
11. Curtain F, Terrier J. Anti-il6r et covid-19 : démarche pharmacologique. [cited 2020 Jul 24]. Available from: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r_et_covid-19_v1.6.pdf
12. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020 19;117(20):10970–5.
13. The General Office of National Health Commission. Diagnosis and treatment protocol for Novel coronavirus pneumonia. [cited 2020 Jul 24]. Available from: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V6.pdf
14. Foca E, et al. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19.. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <http://www.fvcalabria.unicz.it/COVID-19/LINEE-GUIDA/linee-guida-SIMIT-marzo-2020.pdf>
15. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. The Lancet Rheumatology [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 24];2(7):e393–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665991320301648>
16. History of Changes for Study: NCT04318366 [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04318366>
17. Ghazlani I, Erraoui M. Anti rheumatic therapy at the center of COVID-19: An experience to provide for a pandemic to stem. Revue Marocaine de Rhumatologie. 2020 May 17;51:5–11.
18. Deng X, Yu X, Pei J. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment. arXiv:200300751 [q-bio] [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2020 Jul 24]; Available from: <http://arxiv.org/abs/2003.00751>
19. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier M-C, De Vita S. Pistes urgentes dans le traitement de l'infection par le COVID-19 : cibler l'inflammation en aval pour prévenir un syndrome catastrophique. Rev Rhum Ed Fr [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 24];87(3):146–9.
20. Mehta SK, Crucian B, Pierson DL, Sams C, Stowe RP. Monitoring immune system function and reactivation of latent viruses in the Artificial Gravity Pilot Study. J Gravit Physiol. 2007 Jul;14(1):P21–25.
21. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Jul 24];m1252. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1252>