

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**La contamination des pharmaciens durant la pandémie  
SARS -COV2 (covid19) à Tlemcen**

**Présenté par :**

- Mademoiselle Mazari Yasmina
- Mademoiselle Lerguet Sarra

**Encadré par :**

- Pr **MEZIANE ZAKIA** Maitre de conférences A en Médecine du travail  
CHU -TLEMCCEN

**Co-encadré par :**

- Pr **CHABNI NAFISSA** Professeur en épidémiologie CHU - Tlemcen

**Le Jury**

**Président :**

- Pr **ABOURIDJAL NESRINE** Maitre de conférences A en Toxicologie CHU-  
Tlemcen

**Membre :**

- Dr **BRIKCI NEGASSA NAWEL** Maitre assistante en biophysique

*Soutenu le 17-10-2021*

## Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*À notre professeur et directrice de mémoire  
Pr Meziane Zakia Maître de conférences A en Médecine du travail au CHU de Tlemcen Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'encadrer et de guider notre travail, Par ce modeste travail, veuillez recevoir le signe de la grande estime et du profond respect que nous vous témoignons.*

*À notre co-encadreur de mémoire, Professeur Chabni Nafissa ,  
Professeur en épidémiologie - CHU-Tlemcen..  
Nous vous remercions d'avoir accepté de Co-encadrer notre travail, de nous avoir accordé de votre temps, et surtout, nous vous remercions pour vos remarques pleines de pertinences, qui sans elles nous n'aurions pu réaliser un tel travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre haute considération.*

*À notre présidente de jury Pr Abouedjal Nesrine Maître de conférences A en Toxicologie Pour nous faire l'honneur de présider le jury de notre mémoire. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance et nos Remerciements bien sincères.*

*À Dr Brikci Negassa nawel maitre assistante en biophysique ; Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'immense honneur de siéger dans ce jury, Veuillez trouver ici l'expression de notre haute considération et soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.*

*À tout l'équipe du service d'épidémiologie de CHU de Tlemcen ; MERCI infiniment pour votre aide par les conseils que nous a prodigués  
Veuillez accepter tous nos respects et haute considération.*

*Au personnel du service de médecine du travail.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

## Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,  
la reconnaissance.....*

*Aussi, c'est tout simplement que.....*

*On dédie ce mémoire à...*

*À ALLAH*

*Tout puissant*

*Qui nous a inspiré*

*Qui nous a guidés dans le bon chemin*

*Nous vous dois ce que nous sommes devenues*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A mon très cher père MAZARI OUASSINI*

*Je pense que ce diplôme te revient aujourd'hui plus qu'à quiconque.*

*Tu m'as destiné à cette voie, ne voyant aucune autre carrière  
correspondre à ma manière d'être ni à l'estime que tu as pour moi. Je  
n'oublierai jamais l'expression de fierté que j'ai pu lire à tes yeux. A  
chacune des étapes que je franchissais, à chaque examen que je  
réussissais.*

*Tu m'as encouragé et soutenu à chaque obstacle, me rassurant du bel  
avenir qui m'attendait.*

*En espérant te rendre ne serait-ce qu'une fraction de l'amour et  
l'intérêt que tu me témoignes, je te promets de faire de mon mieux  
pour continuer à susciter ta fierté.*

*Merci pour tout.*

*Je t'aime papa.....*

*A ma très chère mère BEN MAZOUZA HALIMA*

*Tu as contribué de la manière la plus douce à faire de moi la personne,  
la femme et la pharmacienne que je suis aujourd'hui, tu as partagé  
mes joies et tristesses, mes moments de folie et mes périodes noires ; en  
accordant beaucoup d'intérêt aux détails les plus stupides.  
Ta faculté à axer ta vie sur notre réussite, mes frères et moi, m'étonne  
et me laisse sans voix. Notre confort t'importait tellement que tu en  
oubliais souvent le tien.*

*Voilà l'occasion de te dire que tu es la meilleure maman qui soit.*

*Je t'aime maman.....*

*A mes chères sœurs AMARA, NOOR EL HOUDA, DOUNYA ZAD,  
AMIRA ...mes frères IBRAHIME et MOHAMMED ...*

*Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le  
témoignage de ma profonde affection.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité  
dans votre vie et vous protège.*

*Je vous adore mes chers frères .....*

*Mes chères amies ANFEL ET NERGESSA CHETTAF, SARAH  
BOUSSENAGHA, ZINEB LESBAH, IBTISSAM BOUCHRIHA,  
WISSAM FOUDIL, FATIMA HOR,...*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.  
En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux  
liens solides qui nous unissent.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de  
réussite et de bonheur dans votre*

*Vie professionnelle et privée.*

*Je prie dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelle.....*

*Mazarí Yasmína.*

*Je tiens à remercier tout d'abord Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a inspiré et qui nous a guidés dans le bon chemin et qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous vous dois ce que nous sommes devenues*

*Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et miséricorde*

*À la mémoire de mon cher grand-père « LARIBI CHIKH » et ma chère grande-mère « SEDDIKI FATENA », Cet humble travail soit preuve de reconnaissance de la part de votre fille. Vous êtes toujours présents dans mon cœur et aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments. Que DIEU vous accueille dans son éternel paradis.*

*Ma très chère maman « SMAHIA ». Depuis le départ ; tu as été en permanence à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Tes sacrifices, ton amour, tendresse, et tes prières qui m'ont préservé tout au long de ma vie. Je ne pourrai jamais tu rendre autant que ce que tu m'as donné. Pour tout cela je vous remercie du fond de mon cœur. , je t'aime très fort.*

*A celle que j'aime tant : ma merveille « laribi khadidja », . Tu occupes une place toute particulière dans mon cœur, tu as toujours été là pour moi. Tu as su trouver les mots pour me reconforter dans les moments difficiles. Tu as eu une confiance quasiment aveugle en moi. Tu s m'as poussé à être toujours à la hauteur. Je te remercie pour ton soutien énorme et l'encouragement que tu m'as accordé et qui m'ont toujours donné de la force pour continuer. Merci ma chère. Que Dieu le tout puissant te préserve et garde tes merveilleux enfants que j'aime profondément.*

*À mes très chères sœurs*

*Ma belle, « Oum keltoum » que j'aime profondément. Tu as toujours été là pour moi par ton soutien éternel. Je ne pourrai jamais te rendre autant que ce que tu m'as donné. Je te souhaite une vie pleine de santé, de bonheur. Que Dieu le tout puissant te préserve et garde la prunelle de nos yeux « our gift Chahed » que j'aime le plus.*

*Ma source de force, la douce, l'adorable, mon trésor, « Zahira » tu m'as poussé à être toujours à la hauteur. Tu es celle sur qui je compte, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. je t'aime très fort. Que Dieu le tout puissant te préserve pour moi.*

*À mon très cher oncle, « Abedelrahmane » tu as toujours été là pour nous. Je te remercie pour le soutien dans les moments difficiles. Que Dieu le tout puissant te préserve et garde ta petite famille, que j'aime énormément.*

*À mon très cher frère « Mohammed » Tu occupes une place toute particulière dans mon cœur, toi et ta petite famille ; que j'aime profondément. merci de m'avoir accueillie à bras ouverts. Vous avez été parfaits dès le début, toujours à l'écoute et prêts à m'aider en cas de problème. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*À ma belle « Hafsa » tu es celle sur qui je compte car tu es si unique and spécial. je vous souhaite de tout mon cœur de la réussite, du bonheur et de la joie, love you so much.*

*A ma meilleure amie « Salha », je suis très chanceuse et ravie d'avoir avec moi. tu étais toujours là pour moi au meilleur et au pire, aucun moment d'accompagnement, ne sera oublié pour moi, j'ai partagé avec toi d'inoubliables souvenirs, pour ta disponibilité presque permanente et tes nombreux conseils, je te souhaite de tout mon cœur de la réussite, du bonheur et de la joie autant que tu m'en as apporté durant ces années.*

*A mes très chères cousines l'adorable « Soumia » et la douce « Kheira » je vous souhaite de tout mon coeur de la réussite, du bonheur ,de la joie et de la santé .*

*A ma belle naïma je suis très chanceuse et ravie d'avoir une personne comme toi dans ma vie. je t'aime très fort . Je te souhaite de tout mon coeur de la réaussie , du bonheur et de la joie.*

*Mes chères amies , ; zahra , Neema , rachida,,latifa ; nesrine ;wafaa ,nedjwa ...*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.  
.Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans votre  
Vie professionnelle et privée.*

*Je prie dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelle.....  
A la famille « Benfedal», merci de m'avoir accueillie à bras ouverts, vous étiez tellement aimable avec moi. Un grand merci pour vous.*

*Lerguet sarra*

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>I</b>
<b>DEDICACES .....</b>	<b>II</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>XIV</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XV</b>
<b>INTRODUCTION :.....</b>	<b>1</b>
<b>REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>2</b>
1. GENERALITE SUR LE CORONAVIRUS : .....	3
1.1. Historique : .....	3
1.2. Epidémiologie : .....	5
1.3. Caractéristiques épidémiologiques et transmission :.....	5
1.3.1. Contagiosité :.....	6
1.3.2. Réservoir : .....	6
1.3.3. Transmission : .....	6
1.3.4. La période d'incubation :.....	7
1.3.5. Âge et sexe .....	7
1.3.6. Facteurs de risque : .....	7
1.3.7. Le taux de létalité : .....	7
2. LE NOUVEAU CORONAVIRUS SARS COV2(COVID19) .....	8
2.1. Définition et taxonomie : .....	8
2.1.1. Propriétés virale :.....	9
2.1.1.1. Structure : .....	9
2.1.1.2. Génome : .....	10
2.1.1.3. La réplication et pathogenèse :.....	10
2.2. Transmission : .....	12
2.2.1. Hôte animal et débordement :.....	14
2.3. Physiopathologie : .....	15
2.3.1. Rôle paradoxal de l'ACE2 :.....	15
2.3.2. Physiopathologie du SARS-CoV-2 et réponse immunitaire innée :.....	17
2.3.3. Évasion virale et échappement au système immunitaire :.....	18
2.3.4. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :.....	19
2.3.4.1. Hypersécrétion cytokinique : .....	19
2.3.4.2. Signature interféron : .....	20
2.3.4.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire : .....	21

## Table des Matières

2.3.4.4. Réponse humorale : .....	22
2.4. Clinique : .....	22
2.4.1. Manifestations ORL : Anosmie et agueusie.....	24
2.4.2. Symptômes et complications cardiovasculaires .....	24
2.4.3. Symptômes digestifs : .....	25
2.4.4. Symptômes neurologiques : .....	25
2.4.5. Lésions de l'arbre respiratoire associées à une infection par le Sars-CoV-2.....	26
2.4.6. Signes biologiques : .....	27
2.4.7. Signes radiologiques de l'infection à SARS-CoV-2 : .....	27
2.5. Classification : .....	28
2.5.1. Selon la directive chinoise de prise en charge de la COVID -19 ; on distingue Les catégories suivantes : .....	28
2.5.2. Selon le CDC (centers for disease control and prevention) : .....	28
2.5.2.1. Maladie légère : .....	29
2.5.2.2. Maladie modérée : .....	29
2.5.2.3. Maladie sévère ou grave : .....	29
2.5.2.4. Maladie critique : .....	29
2.6. Le diagnostic : .....	30
2.6.1. Anamnèse : .....	31
2.6.2. Diagnostic proprement dit : .....	31
2.6.2.1. Prélèvement d'échantillons : .....	31
2.6.2.2. Test d'acide nucléique : .....	33
2.6.2.3. Les tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) : .....	36
2.6.2.4. Culture de virus : .....	39
2.7. La prise en charge thérapeutique : .....	39
2.7.1. Traitement spécifique curatif : .....	40
2.7.1.1. Les antiviraux : .....	41
2.7.1.2. Les agents immuno-modulateurs : .....	43
2.7.2. Traitement non spécifique : .....	46
2.7.2.1. Le traitement adjuvant : .....	47
2.7.3. Le traitement anticoagulant : .....	48
2.7.4. Le traitement antiplaquettaire (Aspirine).....	49
2.7.4.1. Suppléments : .....	49
2.7.4.2. Les autres pistes : .....	53
2.7.4.3. Le décubitus ventral (prone positioning) : .....	53
2.7.5. Vaccination anti COVID-19 : .....	54
2.7.5.1. Vaccins anti-SRAS-CoV-2 à ivt ARNm -non-répliquant : .....	55

## Table des Matières

2.7.5.2. Vaccins à vecteurs viraux .....	58
2.7.5.3. Vaccins protéiques (sous-unités protéiques ou pseudo-particules virales) : .....	60
2.7.5.4. Vaccin antigrippal et COVID-19 : .....	61
2.8. La population spéciale et la covid 19 : .....	61
2.8.1. La covid 19 et grossesse : .....	62
2.9. La prévention : .....	63
<b>PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>70</b>
<b>ETUDE PRATIQUE.....</b>	<b>72</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>73</b>
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	74
1.1. Objectifs principaux : .....	74
1.2. Objectifs secondaires .....	74
2. TYPE, LIEU ET CALENDRIER DE L'ETUDE : .....	74
3. POPULATION ETUDIEE : .....	74
4. RECUEIL DE DONNEES : .....	75
5. L'ANALYSE STATISTIQUE .....	75
6. ASPECT ETHIQUE : .....	75
<b>RESULTATS ET INTERPRETATIONS.....</b>	<b>76</b>
1. REPARTITION DE LA POPULATION DES PHARMACIENS SELON L'AGE .....	77
2. REPARTITION DE LA POPULATION DES PHARMACIENS SELON LE SEXE .....	77
3. REPARTITION DE LA POPULATION DES PHARMACIENS SELON LE SECTEUR D'ACTIVITE.....	78
4. REPARTITION DES PHARMACIENS SELON LE POSTE OCCUPE .....	78
5. REPARTITION DES PHARMACIENS SELON LA VACCINATION ANTIGRIPPALE.....	79
6. EVALUATION DES MESURES DE LUTTE ANTI-INFECTIEUSES.....	80
6.1. les mesures obligatoires pour la protection individuelle .....	80
6.2. Les mesures non obligatoires pour la protection individuelle .....	81
7. LA PROPORTION DES PHARMACIENS CONTAMINES PAR LE SARS-COV 2 .....	81
7.1. La contamination des pharmaciens interrogés par la covid 19 selon l'âge.....	82
7.2. La contamination par la covid 19 selon le sexe : .....	83
7.3. La contamination par covid- 19 selon le secteur d'activité .....	83
7.4. La contamination des pharmaciens interrogés en fonction du poste occupé : .....	84
7.5. La répartition des pharmaciens selon l'origine de contamination .....	85
7.6. Les examens de diagnostic utilisés par les pharmaciens : .....	85
7.7. Les différents facteurs de risque relevés chez les pharmaciens contaminés.....	86
8. SECTION LIE A L'ORGANISATION DE L'OFFICINE.....	86
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>88</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>92</b>

## Table des Matières

---

<b>RECOMMANDATIONS DISPONIBLES SUR LE SITE WEB DE L’OMS:.....</b>	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>104</b>

## Liste des abréviations

**ACE2** : Angiotensin-converting enzyme.

**ARN** : acide ribonucléique

**BAL** : lavage broncho alvéolaire

**CDC** : Centres for disease control and prevention = Centre de contrôle et de prévention des maladies

**CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée

**Clcr** : la clairance de la créatinine

**DC** : dromedary Camel

**ECMO** : oxygénation extracorporelle

**EPI** : équipement de protection individuelle

**FDA** : la Food and Drug Administration

**FiO 2** : fraction inspirée en oxygène

**HBPM** : héparine de bas poids moléculaire

**HCSP** : haut conseil de la santé publique

**HR1** : heptad repeat 1.

**HR2** : heptad repeat2.

**IBV** : virus de bronchite infectieuse

**IMV** : Une ventilation mécanique invasive.

**IV** : intraveineuse

**LRT** : les voies respiratoires inférieures

## Liste des abréviations

---

**MERS- Cov** : le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**MHV** : virus de l'hépatite murine

**NA** : aspiration nasale

**NLR** : le rapport entre le nombre de neutrophiles et le nombre de lymphocytes.

**NMT** : nasal mi- turbiné

**NP** : naso-pharyngé

**NSP** : non structural proteins

**ONHD** : oxygénothérapie nasale à haut débit

**OP** : oro -pharyngé

**ORF** : open reading frames

**PCR** : réaction en chaîne par polymérase

**RBD** des coronavirus : domaine récepteur-grippant

**RBM** : receptor-binding motif

**RTC** : Le complexe réplication-transcription

**SARS- Cov** : le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

**Score SOFA** : score séquentiel organ failure assessment

**SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë

**TAAN** : test d'amplification d'acide nucléique

**TEV** : thrombo-embolie veineuse

**TGEV** : virus de gastro-entérite porcine

## Liste des abréviations

---

**TROD** : test rapide d'orientation de diagnostic !

**UE** : union européenne

**UEA** : emergency use authorization = autorisation d'utilisation en urgence

**USI** : unité de soins intensifs

**VTM** : milieu de transport virologique

## Liste des tableaux

Tableau 1: les mesures obligatoires pour la protection individuelle .....	80
Tableau 2: les mesures non obligatoires pour la protection individuelle .....	81
Tableau 3: des mesures liés à l'organisation de l'officine .....	86

## Liste des figures

Figure 1: structures de SARS-COV2 .....	10
Figure 2: cycle de vie de SARS-COV2 .....	11
Figure 3: multiplication de SARS-cov2 .....	12
Figure 4: récepteur d'ACE2.....	16
Figure 5: mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-cov2 .....	19
Figure 6: lésions mixtes de dommage alvéolaire aigu et de pneumonie aiguë fibrineuse .....	26
Figure 7: les différentes technologies vaccinales ou plateformes vaccinales dirigées contre le SARS-cov2.....	58
Figure 8: répartition de la population des pharmaciens selon l'âge.....	77
Figure 9: répartition de la population des pharmaciens selon le sexe .....	77
Figure 10: répartition de la population des pharmaciens selon le secteur.....	78
Figure 11: répartition des pharmaciens selon le poste occupé .....	78
Figure 12: répartition des pharmaciens selon la vaccination antigrippale .....	79
Figure 13: la répartition de la population des pharmaciens selon la contamination par la COVID19 ..	82
Figure 14: la contamination des pharmaciens interrogés par la COVID19 selon l'âge.....	82
Figure 15: la contamination des pharmaciens interrogés par la COVID19 selon le sexe .....	83
Figure 16: la contamination des pharmaciens interrogés par La COVID19 selon le secteur.....	83
Figure 17: la contamination des pharmaciens interrogés par la COVID19 selon le poste occupé .....	84
Figure 18: la répartition des pharmaciens contaminés selon l'origine de contamination .....	85
Figure 19: les tests biologiques utilisés par les pharmaciens .....	85

## Liste des figures

---

Figure 20: Les différents facteurs de risque relevés chez les pharmaciens contaminés .....	86
--	----

# Introduction :

Le nouveau coronavirus (CoV) a été initialement identifié à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 parmi un groupe de patients qui présentaient une forme non identifiée de pneumonie virale avec des antécédents communs de visite d'un marché de fruits de mer. Plus tard, la maladie a été nommée Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Depuis lors, le virus s'est propagé dans le monde entier, provoquant un nombre sans précédent d'hospitalisations qui a fait peser une lourde charge sur les systèmes de santé et les professionnels de la santé dans le monde entier. Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré la pandémie de COVID-19 comme une urgence de santé publique mondiale.

Cette flambée a conduit la plupart des pays à mettre en œuvre des mesures de confinement étendues, des protocoles d'urgence et des mesures de distanciation sociale. Tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens, étaient appelés à jouer un rôle crucial dans la gestion et le contrôle de cette pandémie qui consistait à sensibiliser le public à la maladie ; fabrication, distribution des articles préventifs essentiels tels que des désinfectants pour les mains et des équipements de protection individuelle ; et participer à des activités de recherche visant à trouver des vaccins et des médicaments contre le virus [1].

Parallèlement à ce rôle primordial, les pharmaciens se trouvent en première ligne où le risque d'exposition au virus est indéniable car ils sont fréquemment en contact avec des patients susceptibles d'être infectés. Ainsi, afin d'exercer avec succès leurs rôles dans la lutte, les pharmaciens devaient avoir des connaissances adéquates sur cette maladie émergente.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la fréquence de la contamination par covid -19 chez les pharmaciens d'officine et ceux exerçant dans le CHU de Tlemcen et de les sensibiliser à ce risque professionnel.

## **Revue de la littérature**

### 1. Généralité sur le coronavirus :

#### 1.1. Historique :

La propagation et l'émergence de maladies infectieuses à potentiel pandémique se sont produites régulièrement tout au long de l'histoire. Des pandémies et épidémies majeures telles que la peste, le choléra, la grippe, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-Cov) ont déjà frappé l'humanité.

Le monde est maintenant confronté à la nouvelle pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19). De nombreuses maladies infectieuses conduisant à des pandémies sont causées par des agents pathogènes zoonotiques qui ont été transmis aux humains en raison de contacts accrus avec les animaux par le biais de la chasse, de l'élevage et des activités commerciales mondiales. [2]

En 1967, le genre « coronavirus » a été créé et a regroupé à partir de critères essentiellement morphologiques des virus animaux connus depuis les années 1930 (virus de l'hépatite murine ou MHV, virus de la bronchite infectieuse ou IBV, virus de la gastroentérite porcine ou TGEV) et des virus alors récemment identifiés chez l'homme (souches B814, 229E, OC43, OC48, 692).

Le terme « coronavirus » évoque l'aspect en couronne des virions en microscopie électronique. La taxinomie virale a ensuite été régulièrement revue : l'ordre des Nidovirales, créé en 1996, regroupe actuellement trois familles, les Coronaviridae, les Arteriviridae, et les Roniviridae.

La famille des Coronaviridae est constituée de deux genres, les coronavirus et les torovirus. Parmi les Nidovirales, seul le genre coronavirus comprend des virus identifiés chez l'homme. Les coronavirus ont été divisés en trois groupes distincts nommés 1, 2 et 3, sur la base de données d'abord sérologiques, puis moléculaires. Le nombre d'espèces de coronavirus décrites a considérablement augmenté depuis 2003 et la classification s'est affinée.

Les coronavirus des groupes 1 et 2 infectent les mammifères, dont l'homme ; et les coronavirus du groupe 3 constituent un groupe de virus aviaires. La place du SARS-CoV dans cette classification a beaucoup été débattue, les différentes analyses phylogéniques

proposaient soit de le placer dans un quatrième groupe, soit dans un groupe 2 « élargi ». Finalement, cette dernière solution a été adoptée ; actuellement, le groupe 2 est subdivisé en 2a et 2b, et comprend le SARS CoV ainsi que tous les virus « SARS-CoV- like » ou SL-CoV décrits chez les différentes espèces animales. Les coronavirus humains sont au nombre de cinq : HCoV229E et HCoV-OC43, décrits dans les années 1960 ; le SARSCoV, identifié en 2003 lors de l'épidémie de SRAS ; HCoVNL63, décrit en 2004 aux Pays-Bas, et enfin HCoV-HKU1, découvert en 2005 à Hong-Kong. La chronologie des événements et l'histoire font que les coronavirus 229E et OC43 sont souvent désignés comme les coronavirus « classiques », alors que les HCoV NL63 et HKU1 sont désignés comme les « nouveaux » coronavirus.

Le SARS-CoV, quant à lui, et tous les SL-CoV, forment un groupe à part, et sont à l'origine de la majorité des publications scientifiques. Les HCoV 229E et NL63 appartiennent au groupe 1, les HCoV OC43 et HKU1 au groupe 2a, et les SARS-CoV et SL-CoV au groupe 2b. Tous ces virus ont été identifiés à partir de prélèvements respiratoires, soit après isolement en culture, soit directement à partir des prélèvements cliniques, par biologie moléculaire. HCoV-229E a été isolé en 1966 sur cellules rénales embryonnaires humaines et a été adapté à plusieurs types de cellules, dont les MRC5, cellules largement utilisées dans les laboratoires de virologie. HCoV-OC43 a été isolé en 1967 sur culture de trachée, puis, après passages sur cerveaux de souris, à la lignée HRT18 (carcinome rectal humain) ; HCoV-NL63 (souche Amsterdam 1) a été isolé en 2004 sur la lignée LLC-MK2, le SARS-CoV sur cellules Vero E6 ; seul HCoV-HKU1 à ce jour n'a jamais été isolé en culture cellulaire et a été uniquement caractérisé par biologie moléculaire. [3]

Le MERS-CoV a été responsable en 2012 d'une épidémie localisée au Moyen-Orient. Le taux de létalité était de 38 %. Les premiers cas connus de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), associés à une infection par un nouveau coronavirus (CoV), sont survenus en 2012 en Jordanie mais ont été rapportés rétrospectivement. Le premier cas à être rendu public était de Djeddah, dans le Royaume d'Arabie saoudite (KSA). Depuis lors, des séquences de MERS-CoV ont été retrouvées chez une chauve-souris et chez de nombreux dromadaires (DC). Le MERS-CoV est enzootique dans les DC à travers la péninsule arabique et dans certaines parties de l'Afrique, provoquant une légère maladie des voies respiratoires supérieures dans son réservoir de chameaux et des infections humaines sporadiques, mais relativement rares. La manière précise dont le virus se transmet aux humains reste inconnue,

mais une exposition étroite et prolongée semble être une exigence. Le KSA est le point focal du MERS, avec la majorité des cas humains. [4]

En 2015, une seconde épidémie, en Corée du Sud avait fait 36 morts sur 186 cas confirmés. L'origine de ces deux virus était zoonotique : le SARS-CoV-1 avait probablement été transmis à l'homme à partir de la civette, du raton laveur ou du furet et le MERS-CoV à partir du dromadaire . L'hôte naturel était dans les deux cas la chauve-souris.

En décembre 2019 , l'apparition de plusieurs cas de pneumopathies d'origine inconnue dans la province de Hubei en Chine a conduit à l'identification, en janvier 2020, de ce nouveau coronavirus, appelé SARS-CoV-2 par le groupe de travail Coronavirus du Comité international de taxonomie des virus. Il s'agit d'un béta-coronavirus probablement transmis à l'homme par le pangolin, sur le marché de fruits de mer de Huanan, situé dans la ville de Wuhan .

La transmission interhumaine a entraîné la propagation du virus vers la Thaïlande puis vers d'autres pays, causant une pandémie aujourd'hui . Le SARS-CoV-2 provoque une maladie respiratoire parfois sévère, nommée « COVID-19 » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). [5]

### **1.2. Epidémiologie :**

La flambé de maladie à coronavirus est rapidement propagée dans le monde faisant à ce jour environ 24 millions de personnes contaminées et plus de 4 millions de décès [6] dont l'Algérie a enregistré 205 005 cas de contamination et 5864 décès .[7]

### **1.3. Caractéristiques épidémiologiques et transmission :**

La transmission interhumaine du Sars-CoV-2 est avérée, avec un taux de reproduction de base (R0) compris entre 2 et 4, ce qui signifie qu'un sujet infecté contamine en moyenne deux à quatre autres personnes.

Le mode de transmission prépondérant impliquerait les gouttelettes de taille importante ( $> 5 \mu m$ ) générées au cours de la parole, de la toux ou des éternuements, et ne se propagent pas à plus de deux mètres du sujet émetteur. Il existe des arguments solides en faveur de l'existence d'une transmission aérienne, médiée par les aérosols (gouttelettes de taille  $\leq 5 \mu$

m), mais cette voie est marginale, tout comme la transmission par contact avec des surfaces contaminées.

La maladie est contagieuse avant même l'apparition des signes cliniques. Les patients infectés présenteraient une contagiosité maximale pendant les quatre jours entourant le début des symptômes.

D'authentiques infections secondaires ont été observées autour de sujets strictement asymptomatiques.[8]

### **1.3.1. Contagiosité :**

**Le taux de reproduction (R0)** est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de personnes auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population qui est entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'a pas encore été vaccinée ni immunisée contre un agent infectieux.

Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines.

### **1.3.2. Réservoir :**

Plusieurs études ont suggère que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine du (2019 n CoV) provienne du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV.

### **1.3.3. Transmission :**

Au départ, on pensait que le virus c'était propagé des animaux aux humains, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, mais cette hypothèse a été écartée dans les jours suivants. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission. Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/secretions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées.

A ce jour, la transmission verticale n'a pas été confirmée mais plusieurs cas de transmission postnatale ont été signalés.

De plus, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les matières fécales augmente la possibilité de contamination sanguine ou oro-fécale mais cela n'a pas été prouvé jusqu'à présent. La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible.

### **1.3.4. La période d'incubation :**

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirme de Covid-19 et la date d'apparition des premiers symptômes, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours).

Or, l'étude de Guan et al, réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours.

### **1.3.5. Âge et sexe**

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, leurs moyennes d'âge étaient de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des malades. L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois.

### **1.3.6. Facteurs de risque :**

Chen et al, ont montré que 50,5 % (n = 51) des patients souffraient de pathologies chroniques, à savoir les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires (40,4 %). Dans une série de 1099 patients atteints de Covid-19, Guan et al ont détecté chez 23,2 % (n = 255) l'hypertension, suivie du diabète sucré (14,9 %).

### **1.3.7. Le taux de létalité :**

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-entendu cliniques) concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment

malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic cible chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque.

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée 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 .[9]

## **2. Le nouveau coronavirus SARS cov2(COVID19)**

### **2.1. Définition et taxonomie :**

La COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) est une infection respiratoire virale apparue en 2019 en Chine. Le virus qui en est responsable est le SARS-CoV-2, qui appartient à la famille de coronavirus. Les Coronavirus constituent une vaste famille de virus qui peuvent infecter l'homme ou l'animal. Chez l'homme, quatre coronavirus sont responsables de 15 à 20 % des rhumes et rhinopharyngites. [10]

La taxinomie virale a ensuite été régulièrement revue : l'ordre des Nidovirales , créé en 1996, regroupe actuellement trois familles, les Coronaviridae, les Arteriviridae, et les Roniviridae. Tous ces virus ont en commun l'organisation du génome ARN et la stratégie de réplication, mais ils diffèrent dans leur morphologie, la structure de leur capsid, et la taille de leur génome.

La famille des Coronaviridae est constituée de deux genres, les coronavirus et les torovirus. Parmi les Nidovirales, seul le genre coronavirus comprend des virus identifiés chez l'homme. Les coronavirus ont été divisés en trois groupes distincts nommés 1, 2 et 3, sur la base de données d'abord sérologiques, puis moléculaires. Le nombre d'espèces de coronavirus décrites a considérablement augmenté depuis 2003 et la classification s'est affinée.

Le SARS-CoV, quant à lui, et tous les SL-CoV, forment un groupe à part, et sont à l'origine de la majorité des publications scientifiques. Les HCoV 229E et NL63 appartiennent au groupe 1, les HCoV OC43 et HKU1 au groupe 2a, et les SARS-CoV et SL-CoV au groupe 2b.[11]

Le SARS-CoV-2 est taxonomiquement lié au sous-genre Sarbecovirus avec les CoV du SARS-CoV et celui des chauves-souris (type SARS). Le séquençage génomique a montré que le SARS-CoV-2 était étroitement lié aux bêtacoronavirus détectés chez les chauves-souris, mais distinct du SARS-CoV.[12]

Règne : orthornavirae

Embranchement : pisuviricota

Classe : pisoniviricetes

Ordre : Nidovirales

Sous-ordre : cornidovirineae

Famille : Coronaviridae

Sous famille : orthocoronavirinae

Genre : Béta coronavirus (le seul genre comprend des virus identifiés chez l'homme)

Sous-genre : Sarbecovirus

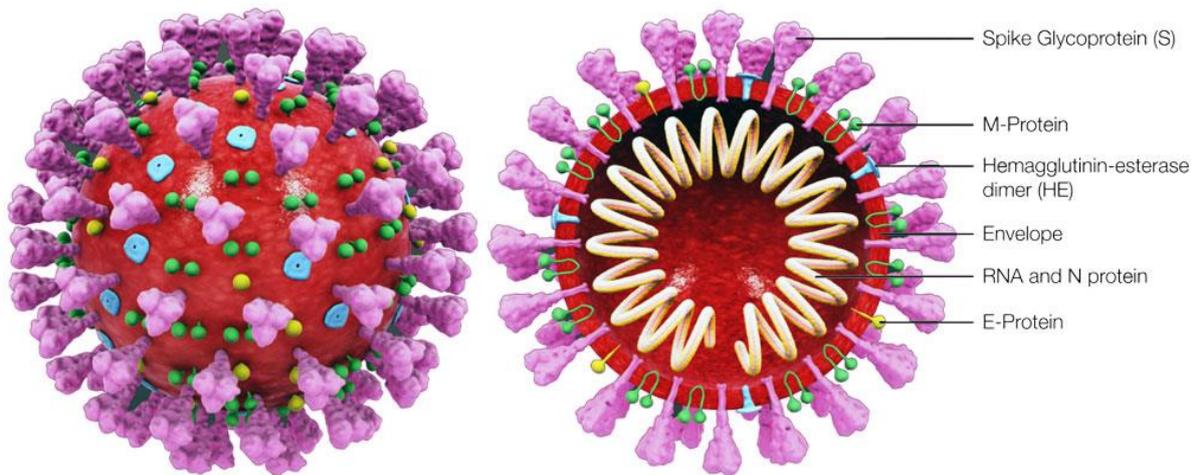
Espèce : SARS-COV-2[13]

L'OMS a annoncé le 11 février 2020 que le nom de cette nouvelle maladie serait « COVID-19 », conformément aux lignes directrices précédemment élaborées avec l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).[14]

### **2.1.1. Propriétés virale :**

#### **2.1.1.1. Structure :**

Il s'agit d'un virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases)[15]



**Figure 1: structures de SARS-COV2**

#### **2.1.1.2. Génome :**

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte.

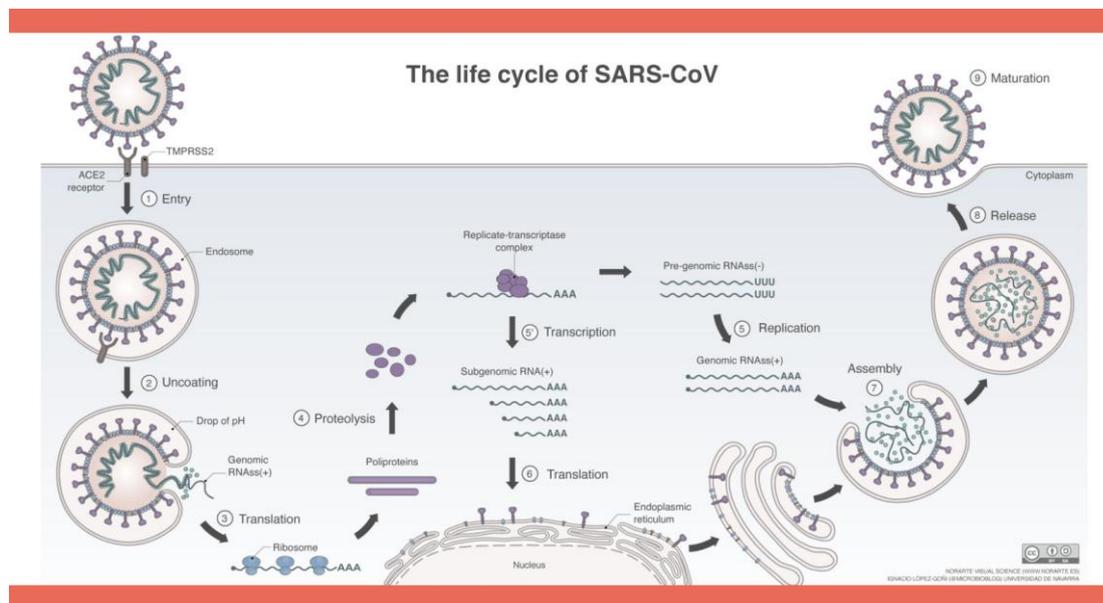
Wu et al ont constaté une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S. Zhang et al. Ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral. L'étude de Tang et al a analysé 103 génomes de patients infectés par le Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse.[15]

#### **2.1.1.3. La réplication et pathogenèse :**

Dans les cellules respiratoires infectées par le SARS –COV2 se déroule Le cycle de multiplication et comporte les étapes suivantes : attachement, pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des

nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée.

Au niveau des récepteurs de la cellule sensible, Le virus s'attache spécifiquement grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 assure la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 permet la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) et HR2. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.[15]



**Figure 2: cycle de vie de SARS-COV2**

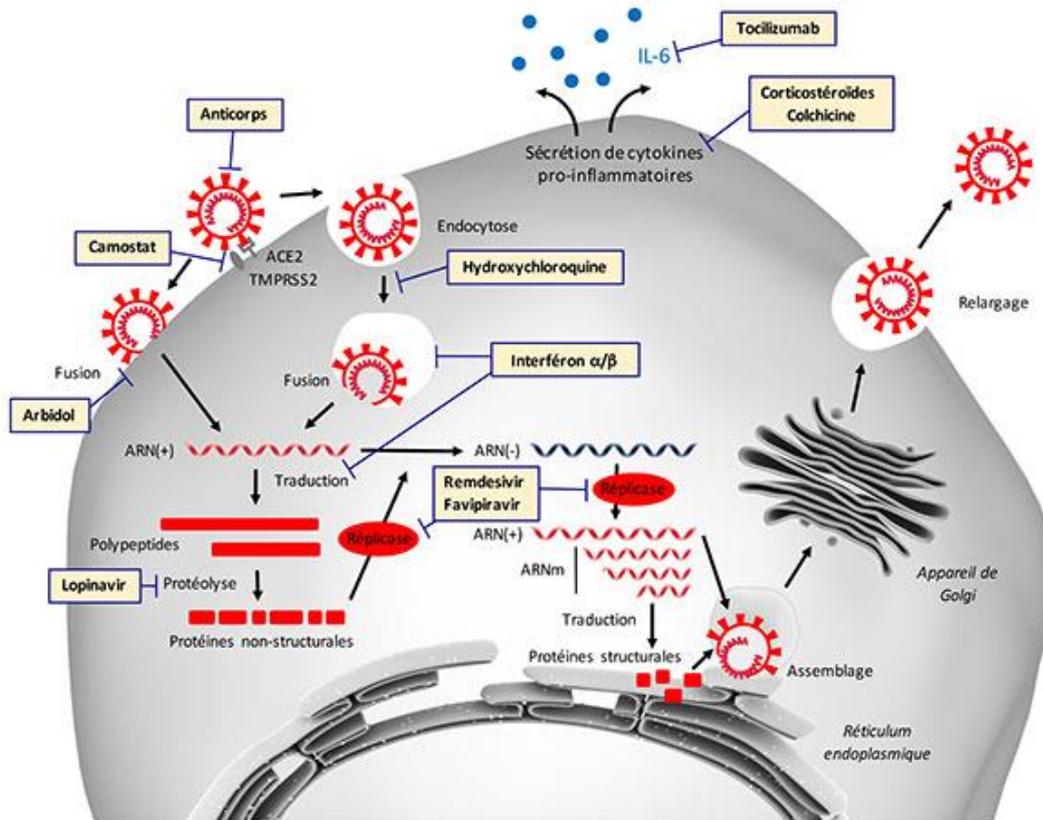


Figure 3: multiplication de SARS-cov2

## 2.2. Transmission :

Les CoV humains sont principalement transmis par les gouttelettes respiratoires, mais il existe d'autres modes qui ont été signalés comme les aérosols, le contact direct avec les surfaces contaminées et la transmission oro- fécale.

Les premiers cas observés présentant une toux, des opacités pulmonaires en verre dépoli et une progression des symptômes vers une pneumonie sévère, suggéraient une transmissibilité du SRAS-CoV-2 par voie respiratoire. La réplication productive du SRAS-CoV-2 à la fois dans l'URT et dans les voies respiratoires inférieures (LRT) renforce La transmission directe par les gouttelettes respiratoires et le nombre croissant de rapports indiquant une propagation interhumaine parmi les contacts étroits présentant une toux active.

En plus, il existe maintenant des preuves d'une propagation non symptomatique / pré symptomatique du SRAS-CoV-2, ce qui contraste avec la dynamique de transmission du

SRAS-CoV. Cette découverte souligne la capacité du SRAS-CoV-2 à coloniser et à se répliquer dans la gorge au cours d'une infection précoce.

De même, la propagation asymptomatique du SRAS-CoV-2 a été documentée tout au long de la pandémie.

Concernant le SRAS-CoV-2, les divers modes de transmission qui ont été proposés représentant des facteurs de confusion dans la pandémie actuelle de COVID-19 ; ainsi, leur importance relative est toujours à l'étude. La transmission par aérosol (propagation > 1 m) a été impliquée dans l'épidémie d'Amoy Gardens pendant l'épidémie de SRAS, mais l'incohérence de ces résultats dans d'autres contextes a suggéré que le SRAS-CoV était une infection opportuniste aéroportée. De même, aucun virion infectieux du SRAS-CoV-2 n'a été isolé, bien que l'ARN viral soit détectable dans l'air des services hospitaliers du COVID-19.

Enfin, la transmission oro-fécale a également été considérée comme une voie potentielle de propagation humaine, mais reste une énigme malgré des preuves d'aérosols chargés d'ARN se trouvant à proximité des cuvettes des toilettes, ainsi que de l'ARN détectable du SRAS-CoV-2 dans des prélèvements rectaux [16].

### 2.2.1. Hôte animal et débordement :

Le plus proche parent du SRAS-CoV-2 connu à ce jour est un coronavirus de chauve-souris détecté chez *Rhinolophus affinis* de la province du Yunnan, en Chine, nommé "RaTG13", dont la séquence du génome pleine longueur est identique à 96,2% à celle du SRAS-CoV-2. Ce virus de chauve-souris partage plus de 90% d'identité de séquence avec le SRAS-CoV-2 dans tous les ORF du génome, y compris le S et l'ORF8 hautement variables. L'analyse phylogénétique confirme que le SRAS-CoV-2 se rapproche étroitement du RaTG13.

La forte similitude génétique entre le SRAS-CoV-2 et le RaTG13 étaye l'hypothèse selon laquelle le SRAS-CoV-2 proviendrait vraisemblablement de chauves-souris.

Un autre coronavirus apparenté, appelé «RmYN02», a été détecté chez une chauve-souris *Rhinolophus malayanus*, est identique à 93,3% au SARS-CoV-2 dans tout le génome.

En plus, l'analyse phylogénétique montre que les coronavirus de chauve-souris ZC45 et ZXC21 précédemment détectés chez les chauves-souris *Rhinolophus pusillus* appartiennent également à la lignée SARS-CoV-2 du sous-genre Sarbecovirus. La découverte de divers coronavirus de chauve-souris étroitement liés au SRAS-CoV-2 suggère que les chauves-souris sont des réservoirs possibles de SARS-CoV-2. Néanmoins, sur la base des résultats actuels, la divergence entre le SRAS-CoV-2 et les coronavirus de chauve-souris apparentés représente probablement plus de 20 ans d'évolution de la séquence, ce qui suggère que ces coronavirus de chauve-souris ne peuvent être considérés que comme le précurseur évolutif probable du SRAS-CoV-2 mais pas en tant que progéniture directe du SRAS-CoV-2.

En outre, les pangolins sont un autre hôte faunique probablement lié au SRAS-CoV-2 qui présentent une similitude de séquence de 92,4%. Notamment, le RBD des coronavirus du pangolin du Guangdong est très similaire à celui du SARS-CoV-2. Le motif de liaison au récepteur (RBM ; qui fait partie de la RBD) de ces virus n'a qu'une seule variation d'acide aminé du SARS-CoV-2, et il est identique à celui du SARS-CoV-2 dans les cinq résidus critiques pour le récepteur <sup>40</sup>.

Mais à la différence des chauves-souris, qui transportent sainement les coronavirus, les pangolins infectés ont montré des signes cliniques et des changements histopathologiques, y compris une pneumonie interstitielle et une infiltration de cellules inflammatoires dans divers

organes. Ces anomalies suggèrent que les pangolins sont peu susceptibles d'être le réservoir de ces coronavirus, mais ont plus probablement acquis les virus après le débordement des hôtes naturels.

De même, Les données disponibles sont insuffisantes pour interpréter les pangolins comme l'hôte intermédiaire du SRAS-CoV-2 et Jusqu'à présent, aucune preuve n'a montré que les pangolins étaient directement impliqués dans l'émergence du SRAS-CoV-2.

Actuellement, nos connaissances sur l'origine animale du SRAS-CoV-2 restent en grande partie incomplètes. En plus, comme des études antérieures ont montré que a recombinaison était l'origine potentielle de certains sarbécovirus tels que le SARS-CoV, il ne peut être exclu que la recombinaison de l'ARN viral parmi différents coronavirus apparentés ait été impliquée dans l'évolution du SRAS-CoV-2.

De plus, les chercheurs ont étudié la sensibilité des animaux domestiques et de laboratoire à l'infection par le SRAS-CoV-2. L'étude a démontré expérimentalement que le SRAS-CoV-2 répliquait efficacement chez les chats et dans les voies respiratoires supérieures des furets, alors que les chiens, les porcs, les poulets et les canards ne sont pas sensibles au SRAS-CoV-2.[17]

### **2.3. Physiopathologie :**

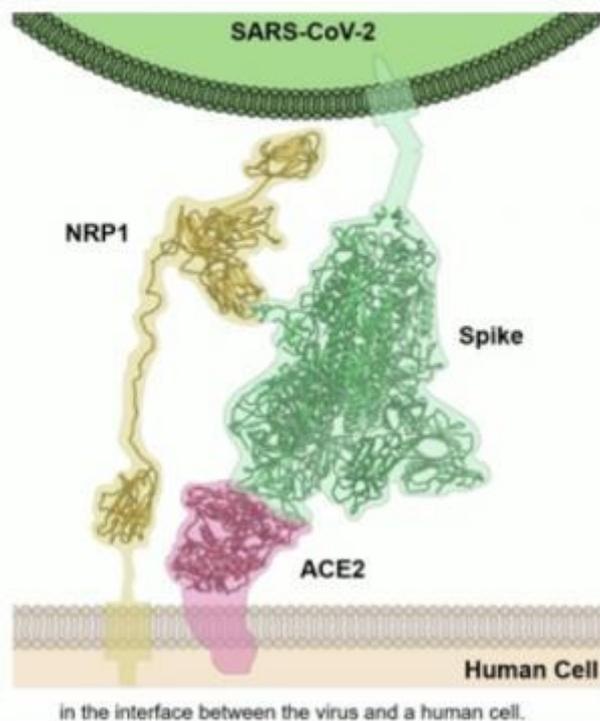
#### **2.3.1. Rôle paradoxal de l'ACE2 :**

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

Toutefois, la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2 n'est pas strictement liée à la distribution anatomique d'ACE2. Tandis que ce dernier est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients. la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et

les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'œstrogènes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19. Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires.[18]



**Figure 4: récepteur d'ACE2**

### 2.3.2. Physiopathologie du SARS-CoV-2 et réponse immunitaire innée :

Lors des infections à coronavirus, les 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 (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-B). Cette activation entraîne la sécrétion d'un orage de cytokines (TNF-, IL-1, IL-6), commençant au site de l'infection et se propageant dans tout l'organisme via la circulation sanguine, entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1). Cet interférons joue un rôle centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées[18] et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées. Généralement ce « orage » est accompagné par une septicémie virale, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ou SARS), une insuffisance respiratoire, un choc, une défaillance d'organe et la mort. Cette réponse est caractérisée par une libération exacerbée de cytokines pro-inflammatoires et par une faible production d'interférons de type I (IFN-I) [5]. Il paraît donc raisonnable de supposer que la réponse inflammatoire, évaluée à la fois au niveau cellulaire et moléculaire, représenterait une signature pronostique de la maladie et de sa gravité.[18]

Plusieurs populations de cellules immunitaires de la réponse innée contribuent à la gravité de la maladie ont été soulignée. Des données cliniques de plus en plus nombreuses indiquent que le rapport entre le nombre de neutrophiles et le nombre de lymphocytes (NLR) est un indicateur prédictif et pronostique puissant de la COVID-19 grave.[17]

En effet, la neutrophilie, la lymphopénie et un NLR élevé sont associés à une infection virale plus grave.

Les cellules présentatrices de l'antigène(CPA), comme les sous-populations de cellules dendritiques (CD) et les monocytes, sont bien évidemment en première ligne dans les défenses immunitaires contre le SARS-CoV-2 dans lequel ces cellules contribuent à la reconnaissance et à l'élimination des agents pathogènes.

Ces CPA internalisent, apprêtent puis présentent les antigènes viraux via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B ; Plus précisément, les CD plasmacytoïdes sont des cellules hautement spécialisées dans l'immunité antivirale grâce à leur production de grandes quantités de tous les IFN de type I. Il a ainsi été montré que leur nombre dans la circulation sanguine était diminué lors de la COVID-19 contribuant à la gravité de la maladie. Cette observation est associée à la détection de faibles taux d'IFN-I dans les cas les plus sévères.

En dehors de l'atteinte pulmonaire, le SARS-CoV-2 infecte aussi les organes lymphoïdes secondaires, entraînant une atrophie de la pulpe blanche de la rate, ce qui expliquerait la lymphopénie associée aux formes graves de COVID-19.

Une modélisation mathématique de l'infection a conduit à l'idée que l'effet du virus sur l'interaction entre les réponses immunitaires innée et adaptative de l'hôte s'est en effet avérée être une cause potentielle de la gravité et de la mortalité plus élevées chez les patients atteints de COVID-19. Le rôle de la réponse innée étant en effet déterminant dans l'établissement et la régulation de la réponse adaptative ; en d'autre terme, le dysfonctionnement et/ou le déséquilibre des populations des cellules de l'immunité innée engendrés par l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait affecter la qualité et la durabilité de la réponse adaptative. Plus précisément, le décalage temporel entre les deux types de réponses immunitaires a un impact majeur sur la progression de la maladie. Selon cette modélisation, une immunité adaptative plus forte chez les patients atteints de COVID-19 pourrait potentiellement entraîner un temps de récupération plus long et des complications secondaires plus graves. Cependant, ces hypothèses ont été formulées à partir des connaissances acquises lors d'infections grippales et en l'absence de données sur l'immunité chez les patients atteints de COVID-19.[19]

### **2.3.3. Évasion virale et échappement au système immunitaire :**

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

### 2.3.4. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :

L'aggravation clinique chez certains patients est due à une amplification de la réponse inflammatoire causée par l'inefficacité de la réponse immunitaire initiale.

Cette aggravation 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, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyper activation du système immunitaire.

#### 2.3.4.1. 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). Plusieurs chimiokines sont également hyper produites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et

CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles),

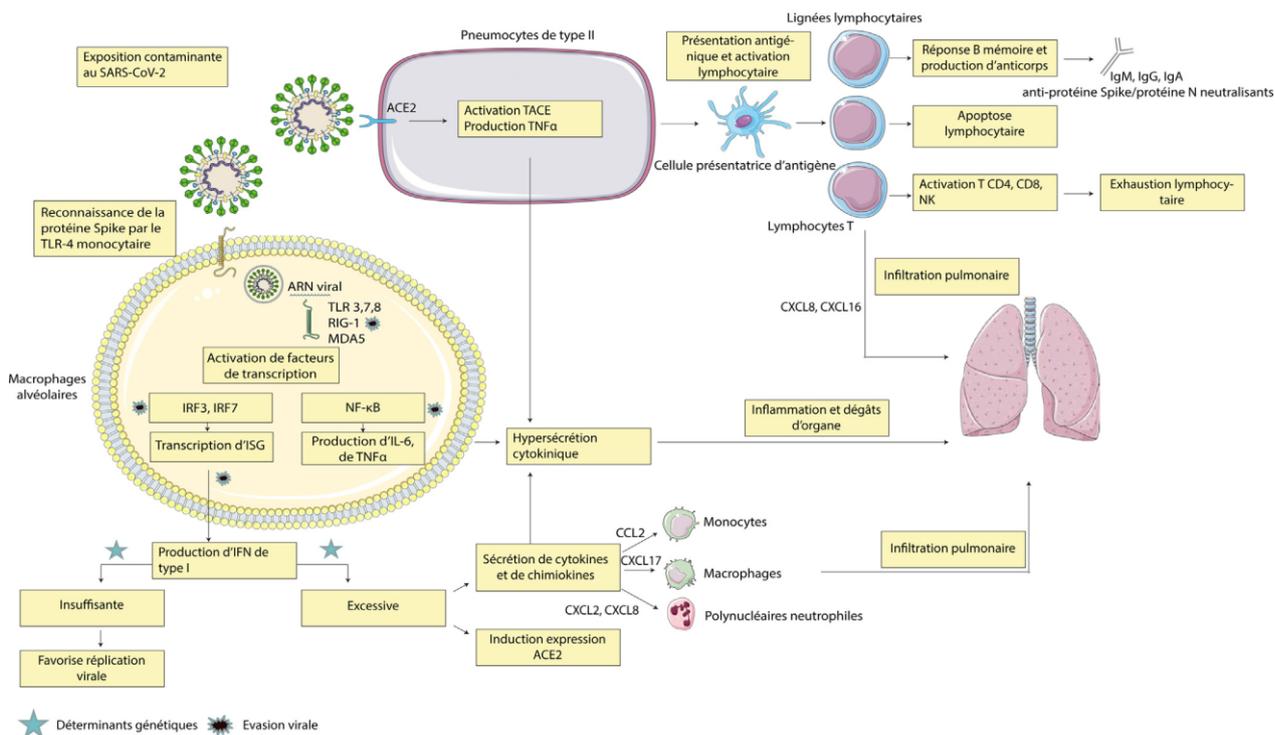


Figure 5: mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-cov2

CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK).

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

Cette hyper activation de la voie NFkB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocytaire d'IL-6 et de TNF- NFkB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocytaire. La production de TNF- semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF- converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2.

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémo-phagocytose lympho-histiocytaire, qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

### **2.3.4.2. Signature interféron :**

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin. Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1.

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- et des taux nuls d'IFN-, associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN- déclenchait l'expression d'ISG. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion

cytokinique. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7), mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA. De plus, la signalisation IFN-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale.

La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'IFN, ou par l'existence de deux types de réponse IFN à l'infection :

- dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 [93] sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale.
- le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation.

Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude. D'autre part, la signalisation IFN-pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire.

### **2.3.4.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire :**

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8, plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès, commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à

l'expression de gènes pro apoptotiques. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères pouvant entretenir l'infection.

### **2.3.4.4. Réponse humorale :**

Il existe Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale .on citant principalement, la protéine N virale, ainsi que la protéine N virale.

La séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11e et 12e jours, respectivement. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains. Tandis que La séroconversion anti-N semble plus tardive. Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi.

Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N.

De plus, une sérothérapie à base de l'anti corps issue des patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère Suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits.

Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant supposer l'existence d'une aggravation anticorps dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire.[18]

### **2.4. Clinique :**

Après une durée d'incubation moyenne d'environ 5 jours (intervalle : 2-14 jours), l'infection au COVID-19 se manifeste par un tableau clinique varie de l'absence de symptômes jusqu'à des signes évolutifs très rapides :

Initialement par une toux sèche associée à, souvent accompagnées d'anosmie ou d'agueusie. À un stade plus avancé, les patients peuvent présenter un essoufflement, pouvant nécessiter une assistance respiratoire.

Une lympho-cytopénie est constatée fréquemment. Chez les patients dont l'issue s'est avérée fatale, les taux de D-dimères, de ferritine sérique, de lactate déshydrogénase et d'IL-6 étaient élevés par rapport aux patients qui n'ont pas eu une telle issue.

Les anomalies prédominantes des examens Tomodensitométriques se résument à des opacités bilatérales, périphériques et basales, en verre dépoli, associées ou non à des images de condensation.

Le pronostic de l'infection par le COVID-19 est souvent imprévisible, en particulier chez les patients âgés présentant des comorbidités.

. Une grande partie des données cliniques à ce jour est basée sur l'expérience chinoise. Avec la propagation massive de l'infection en Europe et aux États-Unis, nous verrons si ces observations peuvent être transposées.[20]

Une symptomatologie survient dans la grande majorité des cas, selon la plus grande étude publiée à ce jour (Guan 2020, la fièvre était le symptôme le plus fréquent, retrouve dans 89 % des cas, d'intensité moyenne (38–39° C ou 100,5–102,1° F) avec un pic médian de 38,3°C ; seulement 12% avaient une température > 39 ° C. L'absence de fièvre semble être un peu plus fréquente que dans le SRAS ou le MERS ; la fièvre à elle seule peut donc ne pas suffire à détecter tous les cas, dans l'optique de la surveillance publique. Le deuxième symptôme le plus courant est la toux, survenant chez environ les deux tiers de tous les patients.

Une étude faite sur 191 patients hospitalisés avec une infection grave à COVID-19, la durée médiane de la fièvre parmi les survivants était de 12 jours (8-13 jours) et la toux ayant persisté pendant 19 jours. L'essoufflement est également courant, en particulier dans les cas graves.

Dans une collection de travaux publiés jusqu'au 23 février, la fièvre (89%), la toux (58%) et la dyspnée (46%) étaient les manifestations cliniques les plus signalées. Dans une autre revue générale, les pourcentages correspondants étaient respectivement de 89%, 69% et

22%. , certaines différences entre les cas graves et non graves sont évidentes. Dans l'étude de Wuhan sur des patients atteints d'infection COVID-19 sévère, une analyse multi variée a révélé qu'une fréquence respiratoire > 24 cycles par minute à l'admission était quatre fois plus fréquente chez les non-survivants (63% contre 16%). D'autres études ont révélé des taux d'essoufflement plus élevés et une température > 39°C chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes.

La COVID-19 est une maladie complexe avec des symptômes non spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel englobe un large éventail d'infections, de maladies respiratoires et autres.

Les symptômes sont brièvement décrits ci-dessous.

### **2.4.1. Manifestations ORL : Anosmie et agueusie**

Plusieurs équipes ont récemment signalé l'anosmie et l'hyposmie comme signe précoce.

Il ne fait aucun doute que l'anosmie ou l'agueusie soudaine doivent être identifiées comme des symptômes majeurs de COVID-19. « Grippe avec perte de l'odorat, signifie COVID-19».

Une étude européenne a révélé que Parmi 417 patients des signes de COVID-19 légers à modérés, 86% et 88% ont signalé des dysfonctionnements olfactifs et gustatifs, respectivement. La grande majorité était anosmique (une hyposmie, une parosmie, une fantosmie ont également été décrites) et le taux de guérison des signes olfactifs précoces était de 44%. Les femmes étaient plus touchées que les hommes. L'altération de l'odorat et du goût étaient indépendantes et fortement associées à la positivité (anosmie : odds ratio ajusté 11, IC 95% : 5-24).

### **2.4.2. Symptômes et complications cardiovasculaires**

La SRAS-CoV-2a des effets directs et indirects du sur le cœur, en particulier chez les patients atteints de maladies cardiaques préexistantes. Le SRAS-CoV-2 a le potentiel d'infecter les cardiomyocytes, les péricytes et les fibroblastes via la voie ACE2 provoquant une lésion myocardique directe, mais cette séquence physiopathologique reste encore à démontrer. Une deuxième hypothèse pour expliquer les lésions myocardiques liées au

COVID-19 se base sur l'élévation des taux de cytokines ou sur les mécanismes médiés par les anticorps. Cliniquement, le COVID-19 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu (appelé «AcovCS»), décrit, non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses. La troponine est un paramètre d'orientation important.

Chez les patients présentant un syndrome coronarien apparemment typique, une infection COVID-19 doit également faire partie du diagnostic différentiel, même en l'absence de fièvre ou de toux

### **2.4.3. Symptômes digestifs :**

Dans une méta-analyse de 60 études comprenant 4 243 patients, la prévalence groupée des symptômes gastro-intestinaux y compris la diarrhée, les nausées et vomissement était de 18% (IC 95%, 12% -25%). L'ARN viral a été détecté plus fréquemment dans les selles chez les personnes souffrant de diarrhée.

### **2.4.4. Symptômes neurologiques :**

Les coronavirus humains ont comme une caractéristique commune un tropisme neurologique. Ces virus peuvent envahir le tronc cérébral à partir des poumons et des voies respiratoires par l'intermédiaire des voies articulées aux synapses. Concernant le SRAS - CoV - 2, les symptômes olfactifs précoces devraient être davantage considérés comme signe d'une atteinte du système nerveux central. Des complications neurologiques tardives potentielles chez les patients traités pour COVID-19 sont observées. Des manifestations neurologiques ont été observées chez 78 patients sur 214 (36%), allant de symptômes assez spécifiques (perte de l'odorat ou du goût, myopathie ou accident vasculaire cérébral) à des symptômes moins typiques (maux de tête, troubles de la conscience, étourdissements ou convulsions).

Chez les patients atteints de COVID-19 sévère, les symptômes neurologiques sont fréquents. Dans une étude qui regroupe 58 patients, le syndrome de détresse respiratoire aiguë était associé à une atteinte cortico-spinale qui se manifeste par une encéphalopathie, une agitation et une confusion. On ne sait toujours pas lesquelles de ces manifestations étaient dues à une encéphalopathie liée à une maladie grave, ou liées aux cytokines ou aux

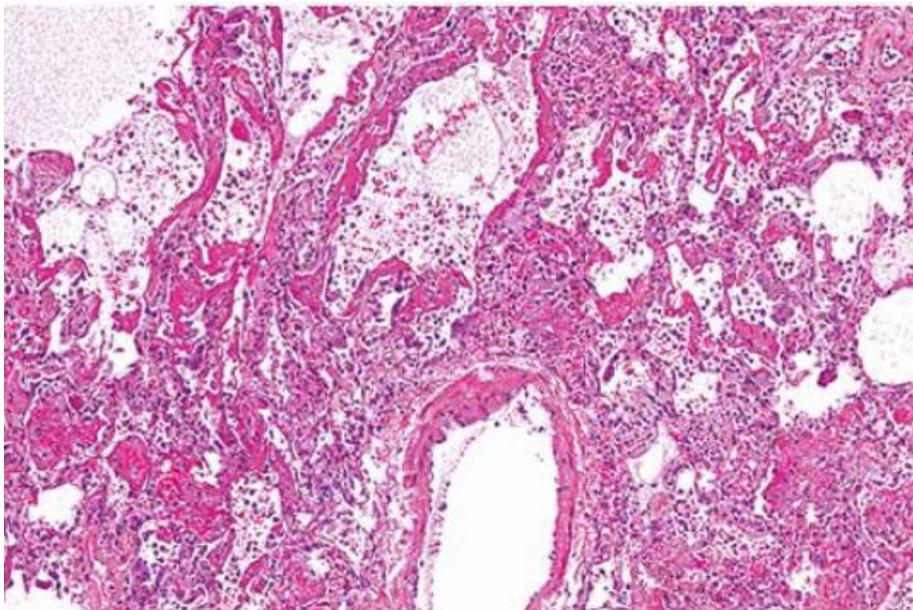
traitements médicamenteux, et quels symptômes pourraient être spécifiques de l'infection par le SRAS-CoV-2 .[20]

#### **2.4.5. Lésions de l'arbre respiratoire associées à une infection par le Sars-CoV-2**

Des lésions de parenchyme pulmonaire ont été rapportées essentiellement grâce à la réalisation d'autopsie. Les images histologiques sont variables devant faire distinguer celles induites par :

Le virus ; ► la réponse inflammatoire et immunitaire induite par le virus ; ► la défaillance fonctionnelle des autres organes, en particulier le cœur ; ► les manœuvres de réanimation (respiration artificielle) ; ► les traitements médicamenteux ; ► une surinfection bactérienne.

Les images initialement décrites pour une grande majorité de patients correspondent à des lésions de dommage alvéolaire diffus (DAD) et à des lésions vasculaires. Il existe ainsi souvent des exsudats cellulaires fibro-myxoïdes, une desquamation des pneumocytes, des membranes hyalines, et des images habituellement notées dans les phases précoces du syndrome aiguë de détresse respiratoire.[21]



**Figure 6: lésions mixtes de dommage alvéolaire aigu et de pneumonie aiguë fibrineuse**

### 2.4.6. Signes biologiques :

Les formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagnent des modifications biologiques suivantes :

- élévation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé).
- hypo albuminémie (médianes 32–32,3 g/L), élévation de la CRP (60,7–85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hyper ferritinémie (78,5–80 %)
- augmentation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %) et hyper bilirubinémie (5,1–10,5 %).
- augmentation des LDH pour environ 40 % des patients (13–98 % selon le seuil choisi dans les études) associée à une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et à une augmentation des D-dimères (23,3–46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité ;
- augmentation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë ;
- secondairement à la polypnée, une alcalose respiratoire a été observé chez 28 % des patients [22].

L'anémie et la thrombopénie semblent rares. L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5 %) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif.[22]

### 2.4.7. Signes radiologiques de l'infection à SARS-CoV-2 :

Caractéristiques radiologiques

Les signes à la radiographie de thorax sont peu spécifiques : l'étude de Guan et al a révélé que les patients présentaient des images en verre dépoli dans 56,4 % des cas, anomalies interstitielles dans 14,7 % , avec des condensations alvéolaires unilatérales dans 41,9 % des cas et bilatérales dans 51,8 % des cas.[22]

## 2.5. Classification :

Présentation clinique des personnes infectées par le SARS-COV2 :

En général, les adultes infectés par le SRAS-CoV-2 peuvent être regroupés dans les catégories de gravité de maladie suivantes. Cependant, les critères de chaque catégorie peuvent se chevaucher ou varier selon les directives cliniques et les essais cliniques, et l'état clinique d'un patient peut changer avec le temps.

### 2.5.1. Selon la directive chinoise de prise en charge de la COVID -19 ; on distingue Les catégories suivantes :

- Le type léger : était défini comme des symptômes bénins et aucune pneumonie à l'imagerie.
- Le type commun : a été défini comme ayant des symptômes des voies respiratoires et une pneumonie à l'imagerie.
- Le type sévère : a été défini comme satisfaisant à l'un des éléments suivants :
  - 1) saturation en oxygène du sang  $\leq 93\%$  au repos ; 2) détresse respiratoire et fréquence respiratoire  $\geq 30$  / min ; 3)  $P_a O_2 / FiO_2$  rapport  $\leq 300$  mm Hg ; 4) Infiltrats pulmonaires  $> 50\%$  en 24 à 48 h.
- Le type critique : a été défini comme satisfaisant à l'un des éléments suivants :
  - 2) une insuffisance respiratoire survient et nécessite une ventilation mécanique ; 2) un choc se produit ; 3) combiné à une autre défaillance d'organe et nécessite une surveillance et un traitement en USI. [23]

### 2.5.2. Selon le CDC (centers for disease control and prevention) :

Infection asymptomatique ou pré symptomatique :

Personnes dont le test de dépistage du SRAS-CoV-2 est positif à l'aide d'un test virologique (c'est-à-dire un test d'amplification d'acide nucléique ou un test d'antigène) mais qui ne présentent aucun symptôme compatible avec la COVID-19. Il reste à noter que le pourcentage de patients qui restent vraiment asymptomatiques tout au long de l'infection est variable et mal défini.

### **2.5.2.1. Maladie légère :**

Les personnes qui ont l'un des divers signes et symptômes du COVID-19 (p. Ex. Fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte de goût et d'odeur) mais qu'ils ne présentent pas d'essoufflement, une dyspnée ou une imagerie thoracique anormale.

La plupart des patients légèrement malades peuvent être pris en charge dans un cadre ambulatoire ou à domicile grâce à la télémédecine ou à des visites téléphoniques.

Tandis que , Les patients plus âgés et ceux qui présentent des comorbidités sous-jacentes présentent un risque plus élevé de progression de la maladie ; par conséquent, les fournisseurs de soins de santé devraient surveiller ces patients de près jusqu'à ce que le rétablissement clinique soit atteint.

### **2.5.2.2. Maladie modérée :**

Patients qui présentent des signes de maladie des voies respiratoires basses lors de l'examen clinique ou de l'imagerie et qui ont une saturation en oxygène ( $SpO_2$ )  $\geq 94\%$  dans l'air ambiant au niveau de la mer.

Les patients atteints de maladie modérée doivent être étroitement surveillés.

### **2.5.2.3. Maladie sévère ou grave :**

Personnes présentant une  $SpO_2 < 94\%$  sur l'air ambiant au niveau de la mer, un rapport entre la pression artérielle partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspiré ( $PaO_2 / FiO_2$ )  $< 300$  mm Hg, infiltrats pulmonaires  $> 50\%$  ou une fréquence respiratoire  $> 30$  respirations / min .L'oxygénothérapie doit être administrée immédiatement pour ces patients.

### **2.5.2.4. Maladie critique :**

Personnes qui présentent une 'insuffisance respiratoire, de choc septique et / ou de dysfonctionnement de plusieurs organes, une élévation des taux de plusieurs cytokines inflammatoires qui provoquent une tempête de cytokines et / ou une exacerbation des comorbidités sous-jacentes. En plus d'une maladie pulmonaire, les patients atteints d'une

maladie grave peuvent également souffrir d'une maladie cardiaque, hépatique, rénale, du système nerveux central ou thrombotique.

Comme pour tout patient de l'unité de soins intensifs (USI), la prise en charge clinique réussie d'un patient atteint de COVID-19 comprend le traitement à la fois de la condition médicale qui a initialement entraîné l'admission à l'USI et d'autres comorbidités et complications nosocomiales.

Les patients souffrant de certaines comorbidités sous-jacentes courent un risque plus élevé d'évoluer vers un COVID-19 sévère. Ces comorbidités comprennent le fait d'avoir 65 ans ou plus ; avoir une maladie cardiovasculaire, une maladie pulmonaire chronique, une drépanocytose, un diabète, un cancer, une obésité ou une maladie rénale chronique ; être enceinte ; être fumeur ; et recevoir une transplantation ou une thérapie immunosuppressive. [24]

### **2.6. Le diagnostic :**

Toute personne ayant des symptômes compatibles avec la COVID-19, ainsi que les personnes exposées à un risque élevé connu au SRAS-CoV-2 notamment les personnes fragilisées, doivent être testées pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Dans l'idéal, des tests diagnostiques devraient également être effectués pour les personnes susceptibles d'être exposées à un risque répété d'exposition au SRAS-CoV-2, telles que les travailleurs de la santé et les premiers intervenants et les personnes qui passent du temps dans des environnements très peuplés (par exemple, les enseignants, les étudiants, les travailleurs de l'industrie alimentaire). [25]

De même lors de la proposition de la levée de la quarantaine chez les cas confirmés et guéris cliniquement et même pour les voyageurs qui peuvent avoir besoin de preuves d'un résultat de test négatif récent pour entrer dans certains États ou pays.

Au stade pré-analytique, la collecte de l'échantillon approprié des voies respiratoires à partir du bon site anatomique au bon moment est essentielle pour un diagnostic moléculaire rapide et précis du COVID-19.

Au stade analytique, les tests de transcription inverse-PCR (RT-PCR) en temps réel restent le test moléculaire de choix et le gold standard à ce jour-là pour le diagnostic

étiologique de l'infection par le SRAS-CoV-2 cependant, de plus en plus de tests sont actuellement proposés dans le but d'identifier les foyers, d'élargir le dépistage ou de suivre le traitement. Il s'agit particulièrement des tests rapides permettant de détecter soit les antigènes viraux soit les anticorps anti-SARSCoV-2 de type IgM et/ou de type IgG. Les cultures virales ne sont pas recommandées.

Au stade post-analytique, les résultats des tests doivent être soigneusement interprétés en se basant sur les résultats moléculaires et sérologiques.[26]

### **2.6.1. Anamnèse :**

Après 14 jours d'incubation, les patients développent des symptômes d'infection aux SARS cov2. Le virus est retrouvé jusqu'à 4 semaines après le début des symptômes chez un tiers des patients.

Initialement, le retour d'une zone d'endémie, puis le séjour à proximité d'un cluster, dans les 14 jours, rendaient possible la contamination par le virus. Au stade de pandémie, le tableau clinique rend à lui seul probable l'infestation.

On précède par la recherche de facteurs de risque (en particulier obésité), antécédents et traitement en cours (diabète, pathologie cardio-vasculaire, notamment HTA).

Cliniquement on observe une symptomatologie d'une infection respiratoire à type de pneumonie de gravité variable.

### **2.6.2. Diagnostic proprement dit :**

#### **2.6.2.1. Prélèvement d'échantillons :**

Étant donné que la virémie est transitoire et la charge virale dans les liquides biologiques est faible et pour une détection plus sensible du SARS-CoV-2 le diagnostic se fait préférentiellement à partir de prélèvements respiratoires hauts (naso-pharyngés ou de gorge) ou sur un prélèvement des voies respiratoires basses crachats aspiration trachéale, lavage broncho alvéolaire[27]. Cependant, la collecte des expectorations, en particulier des BAL, par bronchoscopie augmente le risque de biosécurité pour les travailleurs de la santé par la création de gouttelettes d'aérosol. L'utilisation appropriée des équipements de protection individuelle (EPI) par les agents de santé est importante.

La bronchoscopie est une procédure hautement technique nécessitant un personnel bien formé et peut ne pas être disponible dans de nombreuses régions du monde.

Les échantillons des voies respiratoires supérieures sont faciles à collecter, augmentant ainsi l'accès aux tests pour les patients présentant des symptômes légers et dans les contextes à ressources limitées. [28]

Le prélèvement respiratoire doit se faire dans un espace isolé par un personnel de la santé habilité, en respectant les conditions de sécurité (port des moyens de protection individuelle) et de la procédure. On procèdera au recueil par écouvillonnage nasopharyngé ± de la gorge. Le prélèvement doit être acheminé dans les plus brefs délais en utilisant un milieu de transport virologique (VTM) avec un triple emballage et adressé vers l'un des laboratoires autorisés à réaliser le diagnostic. En cas de retard, le prélèvement pourra être gardé à +4°C pendant 48h, sinon il sera conservé à -70°C [29]. En chine, pendant l'épidémie de COVID-19, les écouvillons oro-pharyngés (OP) (n = 398) ont été utilisés beaucoup plus fréquemment que les écouvillons NP (n = 8). cependant, l'ARN du SRAS-CoV-2 n'a été détecté que dans 32% des écouvillons OP ce qui était significativement inférieur à celui des écouvillons NP (63%) [28]. selon le CDC les échantillons des voies respiratoires supérieures doivent être collectés pour le test RT-PCR du COVID-19 et en particulier, l'échantillon nasopharyngé est un choix préféré. Autre échantillons peuvent être recommandés par le CDC dans le cas où la réalisation de l'écouvillon nasopharyngé n'est pas possible ; en citant : un échantillon oro-pharyngé (OP), un écouvillon nasal mi-turbiné (NMT ; un échantillon de narines antérieures (écouvillon nasal; NS) et un échantillon de lavage / aspiration naso-pharyngée ou d'aspiration nasale (NA) peuvent être collectés en variante [30].

De même, pour le test sérologique, l'échantillon de sang peut être réalisé sur du sang total (par ponction veineuse ou au doigt) .[31]. le sérum du patient peut être conservé à 2-8°C pendant 3 jours maximum. Pour un stockage à long terme, les échantillons doivent être conservés en dessous de -20°C. Le sang capillaire prélevé au bout du doigt doit être testé immédiatement. [29]

Diverses études menées et ont montré que le SRAS-CoV-2 peut être détecté dans le système digestif et le système hématologique ainsi que le système respiratoire. Peng et coll. ; dans leur étude, ils ont trouvé le taux de positivité le plus élevé dans l'écouvillon

pharyngé (78%), après cela également dans le sang et l'écouvillon anal (22% chacun) et 11% dans l'urine .

Une étude en Chine a recruté 41 patients ; tous sont infectés par le SRAS-CoV2 confirmé en laboratoire. Parmi ces derniers, seuls six échantillons sanguins ont été trouvés positifs tandis que les 41 échantillons respiratoires ont été trouvés positifs.

Certains tests qui ont reçu des EUA peuvent également être effectués sur des échantillons de salive. Certains tests qui ont reçu des EUA permettent l'auto-prélèvement d'échantillons à domicile, mais ces échantillons doivent être envoyés à un laboratoire pour traitement. En outre, certains tests permettent la collecte et l'analyse d'échantillons par du personnel qualifié dans des milieux non cliniques, comme à domicile ou dans des établissements de soins infirmiers ou de vie assistée. Cela permet d'obtenir des résultats d'antigène en temps réel sur place.

Pour les patients intubés ou ventilés mécaniquement présentant des signes cliniques et des symptômes compatibles avec la pneumonie COVID-19, le comité des directives de traitement COVID-19 (le groupe scientifique) recommande d'obtenir des échantillons des voies respiratoires inférieures (des aspirations endo-trachéales sur des échantillons de lavage bronchique ou de BAL) pour établir un diagnostic de COVID-19 si un échantillon initial des voies respiratoires supérieures est négatif.

Afin d'améliorer le taux de détection et réduire les faux négatifs ; nous devrions envisager de collecter divers types de spécimens. De même Peng et al. a recommandé de tester différents types d'échantillons pour l'infection par le SRAS-CoV-2 ; pour surveiller les changements et la progression de la maladie ainsi que pour établir un pronostic. [31]

### **2.6.2.2. Test d'acide nucléique :**

#### **2.6.2.2.1. Test d'amplification d'acide nucléique pour l'infection par le SRAS-CoV-2 (la RT-PCR) :**

Les tests de diagnostic basés sur la réaction en chaîne par polymérase de transcriptase inverse (RT-PCR) (qui détectent les acides nucléiques viraux) sont considérés comme l'étalon-or pour détecter, suivre et étudier le coronavirus .[25]

La RT-PCR en temps réel :

La RT-PCR en temps réel permet l'analyse du résultat en temps réel même si le processus est toujours en cours ; ce qui le rend plus utile que la RT-PCR conventionnelle qui fournit le résultat à la fin. L'aspect le plus important de l'utilisation de cette technique est que l'amplification et l'analyse seront effectuées dans un système fermé; par conséquent, les chances de résultats faussement positifs seront minimisées[30]

Des protocoles différents ont été proposés pour la détection de l'ARN viral par RT-PCR en temps réel. Tous ces protocoles reposent sur l'amplification des gènes conservés du SARS-CoV-2. Il s'agit principalement des gènes **N** qui code pour les protéines de la nucléocapside, **E** qui code pour la protéine d'enveloppe et RdRp situé dans la région du cadre de lecture ouvert ORF1b qui code pour la polymérase RNA dépendante. La sensibilité analytique des réactifs ciblant les gènes RdRP et E est plus élevée (limite technique de détection est de respectivement 3,6 et 3,9 copies par réaction) que celle du gène N (8,3 copies par réaction). Les critères de positivité de la RT-PCR sont la détection du gène ORF1b et/ou la détection des gènes N et E.[29]

. La plupart des diagnostics moléculaires en cours de développement sont basés sur des tests RT-PCR en temps réel pour l'infection COVID-19 ; L'amplification isotherme à médiation en boucle, les répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées et l'amplification isotherme multiplex suivie d'une détection par micro réseau sont les autres méthodes qui ont été développées et évaluées dans le monde entier.

Il est conseillé d'utiliser au moins deux cibles moléculaires pour éviter la situation de dérive génétique potentielle du SRAS-CoV-2 et la réaction croisée avec d'autres coronavirus endémiques également..[30]

### **2.6.2.2.2. RT-LAMP :**

. Une autre méthode moléculaire qui est la réaction d'amplification iso thermique à médiation par boucle (LAMP), pourrait servir de méthode alternative à la RT-qPCR pour détecter la COVID-19. La LAMP est une technique d'amplification visuelle sensible et efficace d'acide nucléique, qui amplifie l'ADN en condition isotherme avec rapidité et haute spécificité. Cette méthode peut être utilisée pour le diagnostic du COVID-19 sans avoir besoin d'équipements spécialisés et d'analystes formés. [28] :

Une étude comparative a révélé que la sensibilité de la RT-PCR et RT-Lamp est identique, mais la spécificité de cette technique est supérieure à la sérologie.[32]

### **2.6.2.2.3. Techniques de PCR en circuit clos :**

Afin de réduire le délai de réponse, d'autres techniques de PCR automatisées en circuit clos (système de cartouche) permettent d'avoir des résultats en moins d'une heure. Ces techniques permettent une approche syndromique par PCR multiplex, en détectant en même temps plusieurs agents pathogènes pour les voies respiratoires. Leur utilisation se fait grâce à des appareils point-of care test (POCT) qui incorporent l'extraction des acides nucléiques, l'amplification et la détection en une seule étape intégrée dans une cartouche. Ces techniques présentent une bonne spécificité et une sensibilité acceptable et sont réalisables dans les LBS2 qui ne disposent pas d'un grand débit de demandes. [27]

Donc en résumé ; La RT-PCR a l'avantage de passer de grandes séries cependant elle demande entre 3 et 6h pour obtenir le résultat sans compter le délai pour l'acheminement du prélèvement et la durée de l'étape d'extraction de l'ARN viral malgré sa grande spécificité, qui est de 0,988 (IC à 95%: 0,933, 1 000)[33] cette technique peut manquer de sensibilité qui a été estimée à 0,777 (IC à 95%: 0,715, 0,849)[33],. Les résultats faussement négatifs sont en rapport avec une charge virale faible, une mauvaise qualité du prélèvement (prélèvement pauvre en cellules), le moment du prélèvement (trop précoce ou trop tardif), la présence d'inhibiteurs de la PCR, les conditions d'acheminement, ainsi que l'Occurrence de mutation génétique virale.

- Administration d'antiviraux avant le test.
- Afin d'augmenter la sensibilité, certains auteurs recommandent de coupler deux types de prélèvements respiratoires hauts (écouvillonnage naso-pharyngé et oro-pharyngé acheminés dans le même milieu de transport virologique) ou de privilégier les prélèvements respiratoires profonds. D'autres recommandent de rechercher l'ARN viral sur plusieurs sites différents notamment dans les matières fécales et le sang ; Sans oublier de réaliser pour chaque échantillon, un contrôle positif et un contrôle négatif, et les contrôles internes doivent être examinés et vérifiés ensemble dans toutes les réactions.

Cliniquement, il existe une période fenêtre allant jusqu'à 5 jours après l'exposition avant que les acides nucléiques viraux puissent être détectés. Tandis que des résultats de TAAN faussement négatifs peuvent également se produire en dehors de cette fenêtre. Par conséquent, un seul résultat de test négatif n'exclut pas complètement l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les personnes présentant une forte probabilité d'infection en fonction de leurs antécédents d'exposition et / ou de leur présentation clinique. Cependant, il convient de noter que les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 peuvent avoir un résultat négatif sur un TAAN initial puis avoir un résultat positif sur un test ultérieur en raison d'une détection intermittente d'ARN viral et non en raison d'une réinfection. Lorsque les résultats d'un test initial et d'un test ultérieur sont positifs, des données comparatives sur la séquence virale des deux tests sont nécessaires pour faire la distinction entre la présence persistante de fragments viraux et la réinfection. [25].

#### **2.6.2.2.4. Le séquençage du génome :**

Ce test a trouvé tout son intérêt dans l'identification initiale du virus au début de la pandémie grâce notamment aux séquenceurs de nouvelle génération et permet actuellement l'analyse des éventuelles mutations qui surviennent lors de l'évolution génétique du virus.[29].

Afin d'élargir le diagnostic à un dépistage extensif de la population , d'autres tests dits rapides ont été proposés :

#### **2.6.2.3. Les tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) :**

Il s'agit principalement des tests sérologiques ou des tests qui détectent les antigènes viraux. Ces techniques sont moins onéreuses et laborieuses et plus rapide que la RT-PCR, mais leur utilisation doit répondre à des indications précises et strictes avec une interprétation prudente.[27]

##### **2.6.2.3.1. Les tests de détection d'antigènes viraux :**

Il s'agit de méthodes de diagnostic direct permettant de rechercher les antigènes de SARS-COV-2 sur un prélèvement respiratoire. La plupart des tests rapides mises sur le marché sont immuno chromatographiques.[29]. L'utilisation de ces tests antigéniques comme tests de dépistage pour détecter ou exclure l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les personnes

asymptomatiques, ou pour déterminer si une personne qui a été précédemment confirmée comme étant infectée par le SRAS-CoV-2 est toujours infectieuse. Ces tests de diagnostic ont une spécificité tout aussi élevée et une sensibilité qui varie de 34 à 80% .[29] mais ils restent moins sensibles que les tests basés sur la RT-PCR [25] , Les tests antigéniques donnent les meilleurs résultats au début de l'infection symptomatique du SRAS-CoV-2, lorsque la charge virale est considérée comme la plus élevée. Les tests basés sur les antigènes permettent également de répéter les tests pour identifier rapidement les personnes infectées par le SRAS-CoV-2.[25]

Ainsi la moitié ou plus des patients infectés par le SARS-CoV-2 ne seront pas diagnostiqués par ces tests. De plus ces tests pourraient donner des faux positifs pour diverses raisons, principalement :

- en reconnaissant les antigènes de coronavirus autres que le SARS-CoV-2. [27]
- Respect incomplet des instructions pour la performance du test d'antigène, comme la lecture des résultats en dehors de l'intervalle de temps spécifié ou le stockage inapproprié des cartouches / cartes de test
- Interférence de test due à des anticorps humains (p. Ex., Facteur rhumatoïde ou autres anticorps non spécifiques)

Utilisation dans les communautés où la prévalence de l'infection par le SRAS-CoV-2 est faible.[25]

Les recommandations d'utilisation des tests de détection d'antigènes viraux pour le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 restent donc à *valider par des recherches plus approfondies* visant à mieux étudier leurs sensibilité et spécificité .[25]

### **2.6.2.3.2. Les tests sérologiques de détections des anticorps :**

A l'inverse de TAAN et des tests antigéniques pour le SRAS-CoV-2 qui détectent la présence du virus, les tests sérologiques ou anticorps peuvent détecter une infection récente ou antérieure par le SRAS-CoV-2. [25]

De nombreuses techniques permettant la détermination des anticorps dans le sérum ont été développées (immuno-chromatographie, chimiluminescence, ELISA,...). Ces techniques

recherchent les anticorps spécifiques de type IgM et IgG. Ces tests ne sont pas destinés au diagnostic en phase aiguë puisque les anticorps ne sont produits qu'au-delà du 5<sup>ème</sup> jour pour les IgM et du 10<sup>ème</sup> jour pour les IgG à partir du début de la symptomatologie. Ainsi, il serait possible d'avoir de faux négatifs en phase très précoce de l'infection. Cependant, la présence d'IgM spécifiques dans le sérum ou une augmentation du taux des IgG  $\geq 4$  sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle peuvent être utilisés dans le diagnostic des patients suspects avec RTPCR négative arrivés à un stade évolué de l'infection[27]. Étant donné que les TAAN et les tests antigéniques pour le SRAS-CoV-2 donnent parfois des résultats faussement négatifs, des tests sérologiques ont été utilisés dans certains contextes comme test de diagnostic supplémentaire pour les patients qui sont fortement suspectés d'être infectés par le SRAS-CoV-2. L'utilisation d'un test sérologique en combinaison avec un TAAN pour détecter les IgG ou les anticorps totaux 3 à 4 semaines après l'apparition des symptômes maximise la sensibilité et la spécificité pour détecter une infection passée.[25]

Par ailleurs, la détection des IgG peut manquer de spécificité en raison de réactions croisées avec d'autres coronavirus et ne permet pas de déterminer si une personne est contagieuse ou à quel point l'immunité développée est protectrice. On ne peut donc pas, à moins de prouver le caractère immunisant du virus, se baser sur leur seule positivité pour lever l'isolement.[29]

Deux types de tests sérologiques ont reçu des EUA de la FDA. Le premier type de tests d'anticorps détecte la présence d'anticorps de liaison, qui se lient à un agent pathogène (par exemple, un virus). Le deuxième type de tests détecte des anticorps neutralisants provenant d'une infection récente ou antérieure par le SRAS-CoV-2. On ne sait pas si un type de test est plus significatif cliniquement que l'autre. [25]

Sur la base des connaissances actuelles, l'OMS ne recommande pas l'utilisation des tests de détection rapide d'anticorps mais encourage la poursuite des travaux visant à établir leur utilité dans la surveillance des malades et les études épidémiologique. [27] et En supposant que le test soit fiable, des tests sérologiques qui identifient une infection récente ou antérieure par le SRAS-CoV-2 peuvent être utilisés pour :

- Différencier la réponse des anticorps anti-SARS-CoV-2 à l'infection naturelle des réponses anticorps induites par le vaccin à l'antigène de la protéine de pointe du SARS-CoV-2. Étant donné que la protéine de nucléocapside n'est pas un constituant

des vaccins actuellement disponibles dans le cadre de l'EUA ou dans les essais cliniques de stade avancé, des tests sérologiques qui détectent des anticorps reconnaissant la protéine de nucléocapside peuvent être utilisés pour distinguer l'infection naturelle des réponses anticorps induites par le vaccin.

- Déterminez qui peut être admissible à donner du plasma de convalescence.
- Estimer la proportion de la population exposée au SRAS-CoV-2.[25]

Alors que les tests sérologiques ne **doivent pas être utilisés** pour (AIII) :

- Prendre des décisions sur la façon de regrouper les personnes dans des lieux de rassemblement (p. Ex., Écoles, dortoirs, établissements correctionnels)
- Déterminer si les personnes peuvent retourner sur le lieu de travail
- Évaluer l'infection antérieure uniquement pour déterminer s'il faut vacciner un individu
- Évaluer l'immunité contre le SRAS-CoV-2 après la vaccination, sauf dans les essais cliniques [25]

#### **2.6.2.4. Culture de virus :**

La culture cellulaire est très utile pour l'isolement et la caractérisation des virus ; mais fondamentalement, la culture cellulaire pour l'isolement du virus n'est pas recommandée à des fins de diagnostic.

La culture virale du SRAS-CoV-2 doit être effectuée dans une installation de biosécurité de niveau 3.

Il est donc primordial de bien choisir le test à utiliser en fonction de sa sensibilité et de sa spécificité mais aussi en fonction du stade de la maladie

#### **2.7. La prise en charge thérapeutique :**

La prise en charge des infections à Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 repose sur des traitements symptomatiques (non spécifiques) ou curatifs (spécifiques) expérimentaux.

Le vaccin sera la clé d'une immunisation sur le long terme.[34]

La Covid-19 s'avère être une maladie complexe, car virale, puis inflammatoire. Le traitement, non spécifique, est dépendant de la gravité de l'atteinte. Parfois restreint à l'administration d'un antipyrétique, il peut aller jusqu'à une prise en charge très spécialisée en réanimation.

Les traitements spécifiques ciblent le cycle viral, mais aussi les conséquences immuno-inflammatoires qui découlent de l'infection. . ■

Deux processus principaux conduisent la pathogenèse du COVID-19. Au début de l'infection, la maladie est principalement due à la réplication du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Plus tard au cours de l'infection, la maladie est provoquée par une réponse immunitaire / inflammatoire exagérée au virus qui entraîne des lésions tissulaires. Sur la base de cette compréhension, on s'attend à ce que les thérapies antivirales aient le plus grand effet au début de l'évolution de la maladie, tandis que les thérapies immunosuppressives / anti-inflammatoires sont susceptibles d'être plus bénéfiques dans les derniers stades du COVID-19.[35]

### **2.7.1. Traitement spécifique curatif :**

Le SARS-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) qui se fixe à un récepteur cellulaire (par l'intermédiaire d'une protéine de fusion, la protéine de spicule [S]). Chez l'homme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine

II (*Angiotensin-Converting Enzyme* [ACE2]) jouerait le rôle de récepteur à coronavirus. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit. Les virus nouvellement synthétisés quittent la cellule pour en infecter d'autres, en déclenchant une réaction immunitaire et inflammatoire importante.

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :

- l'entrée du virus dans la cellule : x des données *in vitro* suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-CoV [6] ;
- le clivage et l'assemblage des protéines virales : Il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavir notamment) ;

- la réplication virale, en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique, cette recherche concerne le remdésivir ;
- la réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxy chloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

### 2.7.1.1. Les antiviraux :

Étant donné que la réplication du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) conduit à de nombreuses manifestations cliniques du COVID-19, des thérapies antivirales sont à l'étude pour le traitement du COVID-19. Ces médicaments inhibent l'entrée virale (via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [ACE2] et la sérine protéase transmembranaire 2 [TMPRSS2]), la fusion et l'endocytose de la membrane virale, ou l'activité de la protéase de type SARS-CoV-2 3-chymotrypsine (3CLpro) et l'ARN polymérase ARN-dépendante.<sup>1</sup> Parce que la réplication virale peut être particulièrement active au début du cours de Covid-19, un traitement antiviral peut avoir le plus grand impact avant que les progrès de la maladie à l'état hyper inflammatoire qui peut caractériser les étapes ultérieures de la maladie, y compris les maladies graves.<sup>2</sup> Pour cette raison, il est nécessaire de comprendre le rôle des médicaments antiviraux dans le traitement des maladies légères, modérées, sévères et critiques afin d'optimiser le traitement des personnes atteintes de COVID-19.

#### 2.7.1.1.1. Le remdésivir :

Ce pro médicament est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du SARS-CoV-2, qui a été initialement développé contre le virus Ebola. Il a très vite fait partie des médicaments les plus prometteurs et autorisé par le FDA pour une utilisation en urgence, avec une efficacité *in vitro* supérieure à celle d'autres antiviraux potentiels sur le SARS-CoV-2 et une activité *in vivo* chez l'animal sur d'autres coronavirus (*Middle- East Respiratory Syndrome* [MERS] et SARS-CoV-1). Alors qu'une seule série de patients traités par remdésivir avait été publiée dans le cadre de la Covid-19, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a préconisé début mars 2020 son utilisation compassionnelle dans les cas graves. Il est recommandé pour une utilisation chez les patients hospitalisés qui ont besoin d'un supplément d'oxygène. Cependant, il n'est pas

systématiquement recommandé pour les patients nécessitant une ventilation mécanique en raison du manque de données démontrant un bénéfice à ce stade avancé de la maladie. [36]

Les principaux effets indésirables relevés sont des hypotensions parfois sévères, ainsi que des atteintes rénales et hépatiques. Il nécessite donc une surveillance rapprochée. Il n'est actuellement disponible en France que dans le cadre des essais cliniques.

### **2.7.1.1.2. Le lopinavir :**

Un effet antiviral a été rapporté *in vitro* sur le SARS-CoV-2 pour le lopinavir, avec une concentration efficace médiane néanmoins élevée ou juste compatible avec une concentration plasmatique atteignable chez l'homme.

Sa prescription au cas par cas dans les formes graves de Covid-19 prises en charge à l'hôpital.

Le profil de toxicité du lopinavir est bien connu dans le cadre son utilisation contre le VIH. Il justifie une surveillance clinique et biologique renforcée, ce d'autant que des concentrations élevées ont été décrites chez les patients critiques atteints de Covid-19 et que les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

### **2.7.1.1.3. La chloroquine et l'hydroxy chloroquine :**

- ❖ Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxy-chloroquine seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immun modulateur. La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé dans le cadre des accès palustres. L'hydroxy-chloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la poly arthrite rhumatoïde.
- ❖ Sur la base d'un meilleur profil de tolérance et d'une étude suggérant une efficacité accrue *in vitro* (même si les données sont depuis discordantes), l'hydroxy-chloroquine a été énormément mise en avant. La première étude clinique, marseillaise, suggérait une négativation plus rapide de la *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) en association avec l'azithromycine.

Le HCSP a autorisé, en mars 2020, le recours à l'hydroxy-chloroquine dans le cadre d'un protocole temporaire d'utilisation chez les patients hospitalisés atteints de formes sévères de la Covid-19, qui a été finalement annulé fin mai.

- ❖ Des études rétrospectives, présentant de nombreux biais méthodologiques, ont abouti à des résultats discordants majoritairement en défaveur de l'hydroxy-chloroquine, avec ou sans azithromycine. Ils ont fait émerger des signaux de pharmacovigilance quant à sa cardio toxicité, décrivant des allongements de l'intervalle QT, majorés en cas d'association à l'azithromycine, d'administration de fortes doses ou de facteurs favorisants. Une méta-analyse de vingt-neuf articles portant sur l'étude de ce médicament conclut que l'hydroxy chloroquine ne réduit pas la mortalité des patients hospitalisés pour Covid-19 et que son association à l'azithromycine l'augmente significativement . Une large étude de plus de 96 000 dossiers médicaux ne décrivant pas d'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxy chloroquine, mais une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires et de la mortalité .

#### **2.7.1.1.4. L'azithromycine :**

L'azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immun modulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée, pour ces propriétés, en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Elle semble avoir des effets antiviraux *in vitro*, qui n'ont encore jamais été prouvés *in vivo*.

Les effets indésirables cardiaques des macrolides, notamment le risque d'allongement du segment QT, sont bien connus, de même que leur effet inhibiteur du cytochrome 3A4.

#### **2.7.1.2. Les agents immuno-modulateurs :**

Les agents immuno-modulateurs auraient plutôt un intérêt dans la phase secondaire de l'infection, en particulier lors de l'état hyper inflammatoire induit par le virus.

##### **2.7.1.2.1. Les anti-interleukines :**

Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires. Les patients sévères atteints de Covid-19 semblent développer une réponse

immunitaire et inflammatoire excessive et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel. Il a été montré que sa concentration était corrélée à la sévérité de la maladie. Inhiber les cytokines inflammatoires pourrait donc permettre d'atténuer cette réaction.

Le tocilizumab et le sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine (IL) 6, tandis que l'anakinra cible le récepteur de l'IL-1.

Une vigilance concernant l'hépatotoxicité est requise, même si ce traitement est généralement bien toléré. Le prix élevé de ce médicament représente une limite supplémentaire.

Concernant le sarilumab, Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals ont lancé une étude randomisée multicentrique en double aveugle. Une première analyse des résultats ne montrait pas d'avantage clinique sur l'ensemble des patients sévères et critiques, bien que l'objectif primaire de réduction de la protéine C-réactive ait été en revanche atteint.

De plus, quelques effets indésirables graves ayant été rapportés, les laboratoires ont décidé d'arrêter l'essai.

Une première étude prospective portant sur l'usage de l'anakinra chez des sujets sévères, utilisant une cohorte rétrospective comme groupe contrôle, est parue fin mai. La proportion de patients décédés ou nécessitant une ventilation mécanique était moindre dans le groupe traité par anakinra (25 % *versus* 73 % ;  $p < 0,0001$ ).

### **2.7.1.2.2. Le plasma convalescent :**

Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid-19. Il a été suggéré qu'il pourrait permettre une immunité passive par la transfusion d'anticorps dirigés contre le virus Sars-CoV-2. Il a déjà été utilisé dans le cadre d'autres infections respiratoires sévères virales (Sars, grippe H1N1 et H5N1, etc.).

Une méta-analyse issue d'études observationnelles a démontré qu'il pourrait diminuer la mortalité. Même si le niveau de preuve reste faible, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a autorisé, en avril 2020, l'utilisation du plasma convalescent dans le cadre compassionnel.

La dose nécessaire pour obtenir un titre suffisant d'anticorps neutralisants est encore inconnue. Il faut également rappeler que la réaction immunitaire contre le Sars-CoV-2 ne fait pas uniquement intervenir l'immunité humorale, mais a aussi une composante cellulaire.

Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions d'hyper sensibilité, des syndromes pseudo-grippaux et des œdèmes pulmonaires.

### **2.7.1.2.3. Les immunoglobulines polyvalentes :**

Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes sont des anticorps issus de dons de plasma. Elles sont essentiellement composées d'IgG reconnaissant une large variété d'antigènes. En plus de leur effet neutralisant, elles ont aussi des propriétés immuno-régulatrices *via* leur action sur les récepteurs aux Ig sur les surfaces cellulaires.

Seules quelques expériences ont été décrites pour le moment dans le cadre de la Covid-19 et une unique étude rétrospective a été publiée. Par rapport au groupe ayant reçu des Ig polyvalentes au-delà de quarante-huit heures, l'administration précoce chez des patients critiques pourrait avoir un impact sur la mortalité à J28, ainsi que sur la durée du séjour hospitalier et en réanimation. Ces résultats encourageants doivent cependant être confirmés grâce à des essais prospectifs randomisés.

### **2.7.1.2.4. Les IFN :**

Les interférons IFN sont les premières cytokines produites lors d'une infection virale, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les autorités chinoises ont recommandé l'usage des IFN sous forme inhalée dans le cadre de la lutte contre la Covid-19.

Une seule étude randomisée prospective réalisée chez des patients présentant des formes légères à modérées de Covid-19 a pour le moment été publiée ; elle a étudié l'administration sous-cutanée d'IFN- $\alpha$  1b associés à la ribavirine et au lopinavir-ritonavir *versus* ribavirine et lopinavir- ritonavir seuls. Le délai de séroconversion semblait réduit dans le groupe IFN.

Le résultat sur les critères secondaires allait dans le sens d'une réduction du délai d'amélioration clinique (4 *versus* 8 jours ;  $p < 0,001$ ) et une diminution de la durée d'hospitalisation.

### 2.7.1.2.5. Les corticoïdes :

Les corticoïdes possèdent des propriétés anti inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs.

En cas d'aggravation secondaire caractérisée par SDRA chez un patient hospitalisé en réanimation lorsqu'il n'y a plus d'excrétion virale, le HCSP a néanmoins souligné que l'utilisation de la dexaméthasone ou de la méthyl prednisolone pouvait être discutée au cas par cas, en s'assurant de l'absence de co- infection.

Débuté au bon moment, le traitement par corticoïdes semblait permettre une réduction de la durée de ventilation mécanique et de la mortalité. Dans un communiqué de presse publié en ligne, les investigateurs de l'essai britannique *Recovery* ont annoncé qu'un traitement de dix jours à base de 6 mg de dexaméthasone (par comparaison à un placebo) réduisait d'un tiers la mortalité chez des patients ventilés et de 20 % celle des patients non intubés, mais placés sous oxygène. En revanche, aucun bénéfice n'était identifié chez les sujets qui ne nécessitaient pas d'assistance respiratoire (RR = 1,22 [0,86–1,75] ;  $p = 0,14$ ) et dans le cas d'une infection active. Ces médicaments restent, là aussi, à risque d'immuno suppression. Cet essai a conduit le HCSP à proposer la dexaméthasone après évaluation du rapport bénéfice-risque individuel chez les patients de moins de 70 ans oxygéno- requérants de médecine et de réanimation.

Les corticoïdes pris au long cours dans le cadre du traitement d'une infection chronique, y compris par voie inhalée, ne doivent pas être arrêtés afin de ne pas décompenser l'infection en question. C'est également vrai pour les autres traitements chroniques.

### 2.7.2. Traitement non spécifique :

Le traitement symptomatique repose tout d'abord sur la prise en charge de l'hyperthermie par du paracétamol et une surveillance de l'hydratation. Une récente synthèse des données de pharmacovigilance a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires. Rien n'est démontré pour le SARS-CoV-2, mais le principe de précaution s'applique : les AINS doivent être évités

(en dehors de ceux utilisés dans le traitement d'une maladie chronique dont il convient de rediscuter le rapport bénéfice-risque).

L'antibiothérapie n'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les co-infections bactériennes étant rares. Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en réanimation. Une céphalosporine de troisième génération associée à un macrolide sera alors privilégiée, afin de couvrir *Legionella pneumophila*.

Des phénomènes thrombotiques particulièrement fréquents ont été rapportés chez les patients atteints de la Covid-19, notamment placés en soins intensifs. Cela a conduit les sociétés savantes à préconiser une thromboprophylaxie systématique chez les personnes hospitalisées. Devant l'instabilité de ces patients en phase aiguë, en lien avec de potentielles interactions médicamenteuses avec les médicaments expérimentaux, un relais des anticoagulants oraux vers une héparinothérapie a été préconisé.

### **2.7.2.1. Le traitement adjuvant :**

#### **2.7.2.1.1. La thrombothérapie :**

l'infection à SARS-CoV2 a été associée à la fois à une inflammation et à un état pro thrombotique causé par un dysfonctionnement endothélial induit par le virus, une tempête de cytokines et une hyper activation en cascade du complément.[37], avec des augmentations de la fibrine, des produits de dégradation de la fibrine, du fibrinogène et du D- dimères. Dans certaines études, des élévations de ces marqueurs ont été associées à de moins bons résultats cliniques.

La diffusion des thrombus micro vasculaires est observée dans plusieurs organes, principalement dans les micros vaisseaux pulmonaires. Cet état pro-coagulant est directement lié à la gravité de la maladie.[37]

Selon une cohorte , néerlandaise, les événements thromboembolique peuvent être veineux ou artériels dans les 31 % des cas avec une prédominance des manifestations veineuses.[38]

Une méta-analyse d'études chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 a révélé une prévalence globale de TEV de 14,1 %. [39]

### **2.7.3. Le traitement anticoagulant :**

L'héparine de bas poids moléculaire est largement utilisée chez les patients COVID-19 pour prévenir la formation de thrombus dans lequel on propose l'algorithme suivant :

- ❖ Risque thrombotique intermédiaire :
- ❖ Enoxaparine 4000 ui/24 h SC ou tinzaparine 3500 ui/24 h SC.
- ❖ Risque thrombotique élevé : on propose une prophylaxie renforcée par :
- ❖ Enoxaparine 4000 ui/12 h SC ou 6000 ui/12 h SC si poids > 120 kg.
- ❖ Risque thrombotique très élevé :

Il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple, enoxaparine à la dose de 100 ui/kg/12 h SC.

Chez tous les patients obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont : • enoxaparine 4000 ui/12 h ou 6000 ui/12 h si poids > 120 kg ; • avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 ui/kg (poids réel)/12 h sc sans dépasser 10 000 UI/12 h ou HNF 500 UI/kg/24 h.

Concernant les embolies pulmonaires de risque intermédiaire, stables sur le plan hémodynamique on administre un traitement anticoagulant à dose curative avec surveillance rapprochée. Pour les patients avec instabilité hémodynamique (EP à haut risque selon la classification ESC), la fibrinolyse systémique est indiquée.

En cas de situation critique, l'initiation au lit du malade d'une oxygénation extra-corporelle (ECMO) peut s'avérer préférable à une thrombo-endartériectomie nécessitant de la radiologie interventionnelle ou de la chirurgie cardiovasculaire.

En plus de son action préventive des évènements TE, l'anticoagulation prophylactique pourrait diminuer la génération de thrombine et ainsi interférer également avec le développement d'une CIVD.[38]

### 2.7.4. Le traitement antiplaquettaire (Aspirine)

Selon une étude incluant quatre cent douze patients 76,3% n'ont pas reçu d'aspirine, tandis que 23,7% ont reçu de l'aspirine dans les 24 heures suivant l'admission ou 7 jours avant l'admission. L'utilisation d'aspirine avait une association brute avec moins de ventilation mécanique (35,7 % d'aspirine contre 48,4 % de non aspirine,  $P = 0,03$ ) et l'admission en soins intensifs (38,8 % d'aspirine contre 51,0 % de non aspirine,  $P = 0,04$ ), mais aucune association brute avec l'hospitalisation mortalité (26,5 % d'aspirine contre 23,2 % de non aspirine,  $P = 0,51$ ). Après ajustement pour 8 variables de confusion, l'utilisation d'aspirine était indépendamment associée à une diminution du risque de ventilation mécanique (RR ajusté, 0,56, intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,37-0,85,  $P = 0,007$ ), l'admission en soins intensifs (RR ajusté, 0,57, IC à 95 %, 0,38-0,85,  $P = 0,005$ ) et la mortalité à l'hôpital (RR ajusté, 0,53, IC à 95 %, 0,31-0,90,  $P = 0,02$ ). Il n'y avait aucune différence dans les saignements majeurs ( $P = 0,69$ ) ou la thrombose manifeste ( $P = 0,82$ ) entre les utilisateurs d'aspirine et les utilisateurs de non-aspirine.[40].

#### 2.7.4.1. Suppléments :

En plus des médicaments antiviraux et des thérapies immunitaires qui sont abordés ailleurs dans les Directives de traitement du COVID-19, les thérapies d'appoint sont fréquemment utilisées dans la prévention et / ou le traitement du COVID-19 ou de ses complications. Certains de ces agents sont étudiés dans le cadre d'essais cliniques.

Certains cliniciens préconisent l'utilisation de suppléments de vitamines et de minéraux pour traiter les infections virales respiratoires.

##### 2.7.4.1.1. Vitamine c ou acide L-ascorbique :

Il s'agit d'une vitamine hydrosoluble dont l'être humain n'a pas la capacité d'en synthétiser, ce qui nécessite un apport exogène. En plus, dans les états de stress oxydatif les humains peuvent avoir besoin de plus en plus de cette vitamine.

la vitamine c, en plus de ses propriétés antiscorbutique, anti oxydantes, et immunomodulatrices, a prouvé son efficacité comme molécule antibactérienne, antivirale et antifongique sur de nombreux micro-organismes, tout en étant entièrement inoffensive vis à vis de l'organisme, même en cas de surdosage, avec un cout économique assez abordable.

La supplémentation en vitamine C a été évaluée dans de nombreux états pathologiques, y compris les infections graves et la septicémie. Étant donné qu'un COVID-19 grave peut provoquer un SDRA et une septicémie, le rôle potentiel de doses élevées de vitamine C dans l'amélioration de l'inflammation et des lésions vasculaires chez les patients atteints de COVID-19 est à l'étude.

Chez 24 patients gravement malades atteints de septicémie ; une étude pilote à trois bras a comparé deux régimes de vitamine C par voie IV à un placebo. Au cours de la période d'étude de 4 jours, les patients qui ont reçu 200 mg / kg de vitamine C par jour et ceux qui ont reçu 50 mg / kg de vitamine C par jour avaient des scores d'évaluation séquentielle des défaillances organiques (SOFA) et des niveaux de marqueurs pro-inflammatoires inférieurs à ceux des patients ayant reçu placebo.

Un essai contrôlé randomisé chez des patients gravement malades, atteints de SDRA induit par la septicémie, (n = 167) a révélé que les patients qui ont reçu 200 mg / kg de vitamine C IV par jour pendant 4 jours, avaient un taux de mortalité à 28 jours, plus faible dans le groupe de traitement (29,8% contre 46,3%;  $P = 0,03$ ). sans besoin d'être hospitaliser ou admettre aux soins intensifs, ils ont signalés des scores SOFA et des niveaux de marqueurs inflammatoires similaires à ceux observés patients ayant reçu un placebo au départ, alors que une analyse postérieur des données de l'étude a rapporté une différence dans les scores SOFA médians entre le groupe de traitement et le groupe placebo à 96 heures.

Vitamine C plus thiamine intraveineuse avec ou sans hydrocortisone :

Deux petites études utilisant des contrôles historiques ont rapporté des résultats cliniques favorables (c.-à-d. Réduction de la mortalité, réduction du risque de progression vers une insuffisance organique et amélioration des résultats radiographiques) chez des patients atteints de septicémie ou de pneumonie sévère ayant reçu une association de vitamine C, de thiamine et d'hydrocortisone.

Trois essais randomisés récents dans lesquels des patients ont reçu de la vitamine C et de la thiamine (avec ou sans hydrocortisone) pour traiter la septicémie et le choc septique ont montré que cette association conférait des avantages pour certains paramètres cliniques. Cependant, aucun bénéfice de survie n'a été rapporté. Deux essais ont observé des

réductions du dysfonctionnement des organes (tel que mesuré par un score SOFA au jour 3) ou de la durée du choc sans effet sur les résultats cliniques.[41]

Les données sont insuffisantes pour que le comité des directives de traitement du COVID-19 (le groupe scientifique) recommande pour ou contre l'utilisation de la vitamine C pour le traitement du COVID-19.[42]

### **2.7.4.1.2. Vitamine D :**

La vitamine D est essentielle pour le métabolisme osseux et minéral. Étant donné que le récepteur de la vitamine D est exprimé sur les cellules immunitaires telles que les cellules T, les cellules B et les cellules présentatrices d'antigène, et parce que ces cellules peuvent synthétiser le métabolite actif de la vitamine D, la vitamine D a également le potentiel de moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives. [43].

De faibles niveaux de vitamine D ont été associés à une augmentation des cytokines inflammatoires et à un risque significativement accru de pneumonie et d'infections virales des voies respiratoires supérieures et une augmentation des épisodes thrombotiques, qui sont fréquemment observés dans la COVID-19. La carence en vitamine D est plus fréquente chez les patients diabétiques et obèses. On rapporte que ces conditions entraînent une mortalité plus élevée dans COVID-19. Si la vitamine D réduit en fait la gravité du COVID-19 en ce qui concerne la pneumonie/SDRA, l'inflammation, les cytokines inflammatoires et la thrombose, nous pensons que les suppléments offriraient une option relativement facile pour diminuer l'impact de la pandémie.[44]

La justification de l'utilisation de la vitamine D repose en grande partie sur des effets immunomodulateurs qui pourraient potentiellement protéger contre l'infection au COVID-19 ou réduire la gravité de la maladie.

Dans une méta-analyse d'essais cliniques randomisés, il a été démontré que la supplémentation en vitamine D était sûre et protégeait globalement contre les infections aiguës des voies respiratoires. [45]

Des études observationnelles en cours évaluent le rôle de la vitamine D dans la prévention et le traitement du COVID-19.[43] ; donc il n'y a pas suffisamment de preuves pour

que le groupe scientifique recommande pour ou contre l'utilisation de la vitamine D pour la prévention ou le traitement du COVID-19.[42]

### **2.7.4.1.3. Zinc :**

Le zinc est un métal essentiel impliqué dans une variété de processus biologiques en raison de sa fonction de cofacteur, de molécule de signalisation et d'élément structurel. Le rôle le plus critique du zinc est démontré pour le système immunitaire en modulant l'immunité antivirale et antibactérienne et il joue un rôle de signalisation impliqué dans la modulation des réponses inflammatoires. C'est aussi une composante de l'immunité nutritionnelle. En conséquence, l'altération du statut en zinc affecte de manière significative la réponse immunitaire, entraînant une susceptibilité accrue aux maladies inflammatoires et infectieuses. Des données antérieures démontrent que le statut en Zn de la population est associé à la prévalence des infections des voies respiratoires chez les enfants et les adultes.

Des expériences in vitro ont révélé que le  $Zn^{2+}$  possède une activité antivirale par inhibition de l'ARN polymérase du SRAS-CoV. Des preuves indirectes démontrent également que le  $Zn^{2+}$  peut diminuer l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), connue pour être le récepteur du SRAS-CoV-2. L'immunité antivirale améliorée par le zinc peut également se produire par une régulation à la hausse de la production d'interféron  $\alpha$  et l'augmentation de son activité antivirale. L'amélioration du statut en Zn peut également réduire le risque de co-infection bactérienne en améliorant la clairance mucociliaire et la fonction barrière de l'épithélium respiratoire, prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation. Le statut en zinc est également étroitement associé à des facteurs de risque de COVID-19 sévère, notamment le vieillissement, le déficit immunitaire, l'obésité, le diabète et l'athérosclérose, car ce sont des groupes à risque connus de carence en zinc.[46]

Certaines indications suggèrent que la modulation du statut en zinc peut être bénéfique dans COVID-19 en tant que traitement préventif et adjuvant mais les données cliniques sont insuffisantes pour que le groupe scientifique recommande pour ou contre l'utilisation du zinc pour le traitement du COVID-19.

### 2.7.4.2. Les autres pistes :

D'autres pistes thérapeutiques ont été suggérées, comme les interleukines, les inhibiteurs de kinase , nicotine, l'ivermectine, la colchicine, le montélukast, la chlorpromazine, sans preuve d'efficacité pour le moment.

### 2.7.4.3. Le décubitus ventral (prone positioning) :

Les lésions pulmonaires présentant la principale caractéristique de l'infection par le SARSCOV2 et en l'absence de thérapies ciblées efficaces pour la COVID-19, l'optimisation des soins de support est essentielle.

Des directives récentes de l'UK Intensive Care Society (ICS) préconisent un positionnement sur le ventre éveillé pour devenir la norme de soins pour la COVID-19 suspecté ou confirmé, chez les patients nécessitant une  $FiO_2 \geq 28\%$ . Ces recommandations sont extrapolées à partir de principes physiologiques et de preuves cliniques obtenues dans une population d'étude distincte : des patients atteints de SDRA sévère et soumis à une ventilation mécanique invasive.

La justification physiologique du positionnement couché sur le ventre dans le SDRA typique est de réduire l'inadéquation ventilation/perfusion, l'hypoxémie et le shunt. Le positionnement sur le ventre diminue le gradient de pression pleurale entre les régions pulmonaires dépendantes et non dépendantes en raison des effets gravitationnels et de l'adaptation de la forme conformationnelle du poumon à la cavité thoracique. On pense que cela génère une aération pulmonaire et une distribution des contraintes plus homogènes, améliorant ainsi le recrutement des unités pulmonaires dorsales.

Dans un essai contrôlé randomisé multicentrique portant sur des patients atteints de SDRA sévère recevant l'IMV, ils ont souligné que la position couchée sur le ventre a réduit de moitié les taux de mortalité à 28 jours (16 % contre 32,8 %,  $p < 0,001$ ) sans complications supplémentaires.

Des méta-analyses évoquent qu'un positionnement précoce sur le ventre pendant 12 à 16 heures/jour combiné à un faible volume courant d'IMV réduit la mortalité en cas d'insuffisance respiratoire hypoxique sévère. [47]

### 2.7.5. Vaccination anti COVID-19 :

Dès le début de la pandémie à COVID-19, la mise au point d'un vaccin préventif contre l'infection à SARS-CoV-2 a représenté un enjeu majeur de santé publique à l'échelon mondial et une urgence sanitaire, compte tenu de l'absence de traitement antiviral direct efficace, afin de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection.

La vaccination s'est rapidement imposée comme un des moyens majeurs de lutte contre cette pandémie tueuse. Profitant des connaissances acquises après les premières applications, en 2002, dans la mise en place d'un vaccin à ARN contre les cancers et après les épidémies à 2 virus proches, le SRAS-CoV en 2002 et le MERS-CoV en 2013, plusieurs vaccins ont pu être rapidement développés. Les plus aboutis sont les vaccins à ARN Messenger (le vaccin de Pfizer/BioNTech et le vaccin de Moderna), les vaccins à vecteur viral (Vaccin AstraZeneca et le vaccin Covishield du Serum Institute of India- SII) et les vaccins à protéines sous unitaires. Ces vaccins agissent par le biais de la protéine S et aucun d'entre eux ne contient le virus en entier.[48]

Le principe général des vaccins contre la COVID-19 est de permettre au système immunitaire de déclencher une réponse immune spécifique lymphocytaire et humorale contre le SARS-CoV-2. La majorité des vaccins en développement cible la protéine Spike (S) du virus, située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 et qui lui permet de se fixer au récepteur cellulaire ACE2 pour pénétrer dans les cellules. Différentes techniques vaccinales, ou plateformes vaccinales, ont été utilisées pour le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2.

Les principaux candidats vaccins dirigés contre le SARSCoV-2 sont de 4 types :

- les vaccins à acides nucléiques : ADN ou ARN ;
- les vaccins viraux entiers : vivants atténués ou inactivés ;
- les vaccins à vecteurs viraux : réplicatifs ou non ;
- les vaccins protéiques : sous-unités protéiques ou pseudo particules virales

Seront développés ci-dessous les vaccins commercialisés ou en cours d'obtention d'une AMM : vaccins à ARNm, vecteurs viraux et vaccins protéiques.[49]

### 2.7.5.1. Vaccins anti-SRAS-CoV-2 à ivt ARNm -non-répliquant :

Depuis le début de la pandémie de COVID-19 et sur la seule base de la séquence du virus SRAS-CoV-2 publiée dans Nature le 11 janvier 2020, les trois plus grandes sociétés d'ARNm – BioNTech (Mayence, Allemagne), CureVac (Tübingen, Allemagne) et Moderna (Boston, Etats-Unis) – ont commencé à utiliser leur expertise et leur infrastructure pour générer un vaccin contre -COVID-19. Heureusement, le virus SRAS-CoV-2 est -similaire au SRAS-CoV (2003), et on a donc rapidement découvert qu'il utilise la même protéine d'enveloppe (spike) pour pénétrer dans les cellules en reconnaissant l'«angiotensin converting enzyme 2» (ACE2), une enzyme liée à la membrane et exprimée à la surface de nombreuses cellules. La spike est une grande protéine transmembranaire (1273 acides aminés) dont les fonctions sont déterminées par de nombreuses glycosylations et des structures fluctuantes. Elle s'assemble en trimère. Les travaux antérieurs sur les coronavirus ont montré que la spike est présente sur les particules -virales dans sa conformation «préfusion». C'est cette conformation qui doit être reconnue par des anticorps destinés à neutraliser le virus. Pour stabiliser cette conformation dans le cadre de la fabrication du vaccin à ARNm contre la spike, deux prolines consécutives dans la partie C-terminale de la protéine remplacent les acides aminés naturels (séquence KV en position 986 et 987 de la protéine). Les trois entreprises ont utilisé ces connaissances préexistantes pour concevoir leur séquence de codage: tous contiennent les deux prolines, ce qui favorise la structure «préfusion» de la spike de SRAS-CoV-2 exprimée par l'ivt ARNm à la surface des cellules transfectées. Toutefois, il existe des différences subtiles entre les trois vaccins:

#### 2.7.5.1.1. Moderna

Avec l'injection du premier volontaire le 16 mars 2020, Moderna est devenu la première compagnie à commencer les essais cliniques d'un vaccin anti-COVID-19. Un seul vaccin constitué d'ARNm modifié par la pseudouridine codant pour la spike entière et en conformation «préfusion» encapsulé dans une enveloppe liposomale a été produit à une vitesse record. La société a publié les résultats de l'étude de phase I (définition de la dose) en novembre 2020. Les trois doses testées (trois cohortes de 15 participants) de 25, 100 et 250 µg formulées dans des liposomes et administrées par voie intramusculaire selon un régime «injection-rappel» (avec 4 semaines entre les injections) ont produit des titres élevés d'anticorps neutralisants. Les données de laboratoire n'ont montré aucun problème sérieux. La société a sélectionné la dose moyenne de 100 µg pour une étude plus approfondie et a

terminé l'enrôlement de 30 000 participants dans son étude de phase III le 22 octobre 2020. Une analyse préliminaire de la société a montré que le vaccin protège à 95% contre la COVID-19. Entre-temps, des études menées sur des primates non humains vaccinés et exposés au virus ont montré que le vaccin peut empêcher la réplication du virus dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. Sur la base des données présentées par la compagnie, la «Food and Drug Administration» (FDA) américaine a approuvé le vaccin pour une utilisation d'urgence. Il s'agit de la deuxième approbation (après celle du vaccin BioNTech, voir ci-dessous) d'un médicament à ARNm, qui est également un vaccin contre le SRAS-CoV-2. Ensuite plusieurs pays (dont ceux de l'UE et la Suisse) ont approuvé ce vaccin.

### **2.7.5.1.2. BioNTech**

La société, qui dispose d'une large gamme de technologies à ivt ARNm, a développé quatre vaccins ARNm différents en janvier 2020: Deux ARNm codant pour la spike en conformation «préfusion» sur toute la longueur, l'un avec des pseudo-uridines et l'autre avec des uridines non modifiées (car il n'y a aucune preuve que l'une ou l'autre version soit la meilleure pour ce type de vaccin), un ARNm codant uniquement le domaine de «liaison au récepteur» de la protéine spike (puisque les anticorps ciblant uniquement ce domaine peuvent être plus efficaces et aussi pour réduire l'éventualité théorique d'induction d'anticorps facilitant l'infection), et un ARNm auto-amplifiant (puisque ce format nécessite des doses beaucoup plus faibles que l'ARNm non-répliquant). Après avoir commencé la première injection le 23 avril 2020, BioNTech a décidé d'utiliser l'ARNm pseudo-U codant pour la spike en conformation «préfusion» (BNT162b2) dans l'essai de phase III. Il s'agit d'un régime «injection-rappel» avec 21 jours entre les injections. Les données de la phase I de ce vaccin, testé à des doses de 10, 30 et 100 µg, ont montré une séroconversion chez tous les sujets et des titres élevés d'anticorps neutralisants (similaires ou supérieurs à ceux des sérums de patients ayant récupéré de COVID-19) même chez les participants de plus de 65 ans, ainsi qu'un bon profil de sécurité. Après que Pfizer et BioNTech aient annoncé leur collaboration le 17 mars 2020, ces sociétés ont évalué conjointement le vaccin, ce qui a considérablement accéléré la mise en place et la réalisation de l'essai de phase III. Celui-ci fut achevé le 18 novembre 2020. Il a inclus plus de 40 000 participants (avec ou sans infection préalable par le SRAS-CoV-2) et a démontré une protection de 95% contre COVID-19: neuf cas de COVID-19 au moins sept jours après la deuxième dose ont été observés chez les personnes vaccinées et 169 chez les personnes ayant reçu un placebo. Des effets indésirables associés ont été

observés dans 21% des cas dans le groupe du vaccin et 5% dans le groupe placebo. Quatre événements indésirables graves ont été signalés chez les personnes ayant reçu le vaccin (blessure à l'épaule associée à l'administration du vaccin, lymphadénopathie axillaire droite, arythmie ventriculaire paroxystique et paresthésie de la jambe droite). Une grande fatigue a été observée chez environ 4% des bénéficiaires du BNT162b2. Température (38,9–40 °C) chez 0,8% (vaccin) et 0,1% (placebo) des participants après la deuxième dose. Sur la base de ces données favorables de sécurité et d'efficacité, le Royaume-Uni (le 2 décembre 2020, en tant que premier médicament à base d'ARNm et premier vaccin approuvé contre COVID-19) et les Etats-Unis (le 11 décembre 2020) ont approuvé le vaccin pour une utilisation en urgence. Le 19 décembre 2020, la Suisse a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin ARNm anti-SRAS-CoV-2 de BioNTech/Pfizer, commercialisé sous le nom de Comirnaty®. Il s'agit de la première approbation non urgente au monde.

### 2.7.5.1.3. CureVac

La société a lancé son étude de phase I en juin 2020 en utilisant un liposome pour l'administration intramusculaire d'ARNm non modifié codant la spike entière dans la conformation «préfusion». Les doses testées allaient de 2 à 12 µg. Il s'agissait là encore d'un régime «injection-rappel» avec 28 jours entre les injections. La population étudiée était composée de 248 adultes âgés de 18 à 60 ans. La société a indiqué (bien que l'article en question n'ait pas encore été publié dans une revue à comité de lecture, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.20228551v1.full-text>) que le vaccin était bien toléré (bien que la fréquence et la gravité des effets indésirables augmentaient avec le niveau de la dose) et qu'il induisait des anticorps neutralisants chez tous les sujets à la dose de 12 µg. Le vaccin pourrait également stimuler les réponses immunitaires préexistantes chez des sujets précédemment infectés par le SRAS-CoV-2. L'essai de phase II de CureVac, qui inclut des adultes plus âgés, a commencé fin septembre 2020. Le 14 décembre 2020, la société a annoncé le début de l'essai clinique pivot.[50]

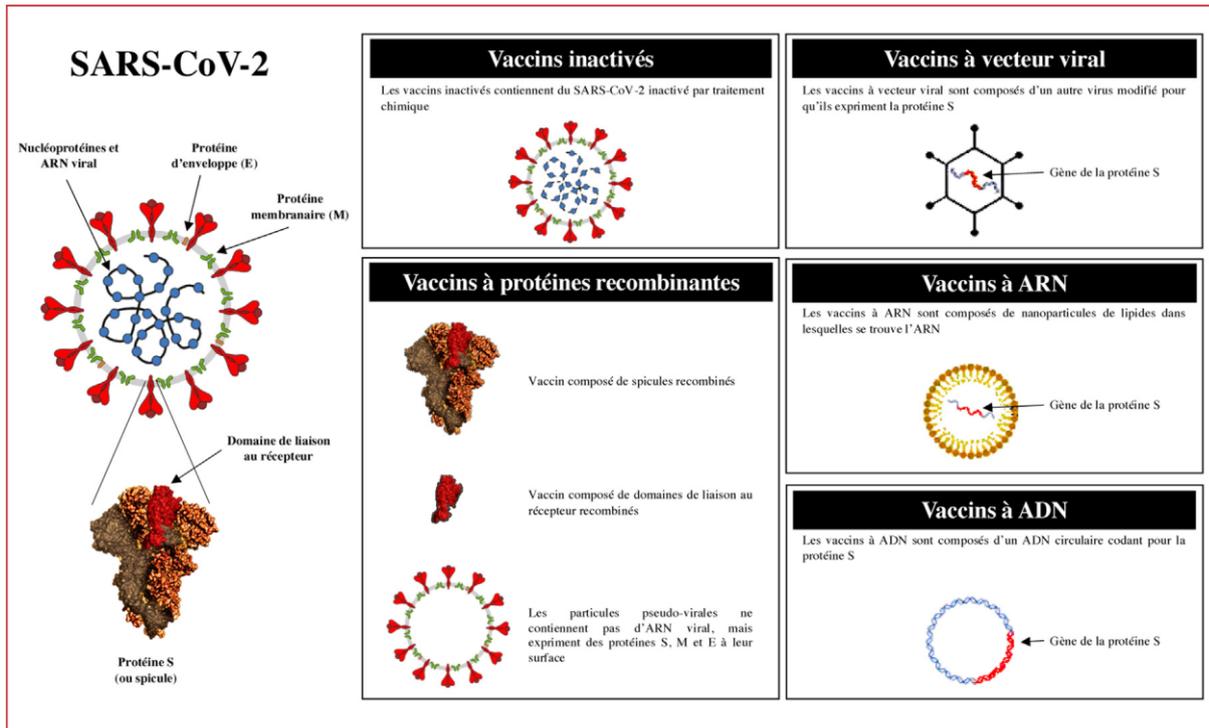


Figure 7: les différentes technologies vaccinales ou plateformes vaccinales dirigées contre le SARS-cov2

### 2.7.5.2. Vaccins à vecteurs viraux

- Principes : le mécanisme de construction de ces vaccins consiste à utiliser un virus peu ou pas pathogène pour l'homme comme des adénovirus humains ou de primates ou que l'on aura rendu non pathogène comme le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) ou de la rougeole. La séquence codant la protéine d'intérêt, la protéine Spike dans le cas du SARS-CoV-2, est intégrée dans son génome. Il peut s'agir de vecteur viral non répliquatif le plus souvent, ou répliquatif plus rarement.
- Avantages : le mécanisme de construction de ces vaccins est relativement simple. Ils ne nécessitent pas d'adjuvant.
- Inconvénients : l'immunité préexistante contre le vecteur peut diminuer l'efficacité du vaccin. Ils peuvent nécessiter des conditions optimales de conservation à très basse température, notamment pour le VSV. Ces vaccins nécessitent habituellement 2 doses pour être pleinement efficaces mais des anticorps contre la capsid vectorielle peuvent être induits par la 1re dose administrée.

Comme la 2e dose est souvent administrée à 9 voire 12 semaines, il faut beaucoup plus de temps pour immuniser complètement une personne vulnérable avec un vaccin viral qu'avec un vaccin à ARN. L'utilisation des vaccins à ARNm est donc à préférer chez des sujets très vulnérables du fait d'une séquence vaccinale permettant une protection plus rapide en moyenne en 28 jours.

Leur taux de protection ne dépasse habituellement pas les 70 % des personnes vaccinées. Leur efficacité est moindre contre certains variantes circulants, en particulier des variants porteurs de la mutation 484 (comme le variant « sud-africain »), ce qui limite leur emploi dans les zones où ces variants circulent fortement. De très rares cas de complications thrombo-hémorragiques ont été rapportées suite à la vaccination avec les vaccins à vecteurs viraux (Vaxzevria®, AstraZeneca ; Janssen®). Ce phénomène est exceptionnel puisqu'il survient dans 1 cas sur 100 000, alors que le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire est de 1 à 2 cas pour 1000 habitants par an dans la population générale en France. Les formes de thrombose survenues chez les personnes vaccinées sont particulières par leur localisation d'une part, et, d'autre part, leur mécanisme. Il s'agit de thromboses veineuses concernant des localisations inhabituelles telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux, des thromboses veineuses splanchniques ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombocytopénie. La majorité de ces cas est survenue dans les quatorze premiers jours suivant la vaccination, principalement chez des femmes âgées de moins de 60 ans. Certains cas ont eu une issue fatale. Jusqu'à présent, les cas signalés sont survenus après l'administration de la première dose de Vaxzevria®. Les connaissances sur l'exposition à la deuxième dose sont encore limitées. Ainsi, le rapport de l'EMA en date du 23 avril concernant le vaccin Vaxzevria® mentionne 142 cas de thrombose avec thrombopénie identifiés dans la base européenne de pharmacovigilance, EudraVigilance, et 3 cas survenus après la seconde dose du vaccin. Le mécanisme à l'origine de ces complications thrombohémorragiques serait d'ordre immunologique, lié à la production d'auto-anticorps dirigé contre le facteur 4 plaquettaire (PF4), de type thrombocytopénie induite par l'héparine atypique. Des titres élevés d'anticorps anti-PF4 ont été observés chez tous les patients pour lesquels un échantillon sanguin a été analysé, ce qui renforce cette hypothèse.

Si une telle thrombose survient, le traitement à mettre en place est similaire à celui actuellement utilisé dans les autres cas de thromboses « immunologiques ». Le 20 avril, la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) a émis des recommandations en

matière de diagnostic et de prise en charge des rares patients présentant une thrombose avec thrombopénie après vaccination anti-COVID-19. D'après le communiqué de la Société française de médecine vasculaire et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose, en date du 2 avril 2021, un antécédent de thrombose ou le fait d'être porteur d'une mutation du facteur V Leiden, ne représentent pas des contre-indications à ce type de vaccination ni un surrisque de développer une complication thrombohémorragique. Aucun traitement préventif n'est à envisager avant ou après la vaccination. Il n'y a pas non plus d'indication à une surveillance biologique particulière après la vaccination (plaquettes ou D-Dimères).

- Exemples de vaccins anti-SARS-CoV-2 disponibles et en développement : Vaxzevria® (AstraZeneca, vecteur viral non répliquatif : adénovirus de chimpanzé ChAdOx1) ; Janssen® Ad26COV2.S (Johnson&Johnson, vecteur viral non répliquatif : adénovirus Ad26).

### **2.7.5.3. Vaccins protéiques (sous-unités protéiques ou pseudo-particules virales) :**

- Principes : Ils utilisent un fragment du pathogène identifié comme étant une cible du système immunitaire. Ils sont développés à base de protéine recombinante reproduisant la protéine S du virus ou son domaine RBD (domaine de liaison au récepteur).
- Avantages : Ils sont relativement faciles à produire. Ils activent des réponses immunitaires très ciblées.
- Inconvénients : Ils sont moins immunogènes. Ils nécessitent l'adjonction d'un adjuvant et plusieurs doses en primovaccination pour augmenter leur immunogénicité. Ils sont souvent beaucoup moins efficaces chez les sujets immunodéprimés.
- Exemples de vaccins anti-SARS-CoV-2 en développement : NVX-CoV2373 (Novavax). [49]

#### 2.7.5.4. Vaccin antigrippal et COVID-19 :

Le vaccin antigrippal ne protégera pas contre la COVID-19, mais il aidera à réduire le risque d'attraper la grippe et la COVID-19 en même temps. Si les deux maladies synchronisent, un risque de développer des symptômes graves est majeur.[51].

#### 2.8. La population spéciale et la covid 19 :

Le SARS -COV 2 touche particulièrement les personnes les plus âgées et expose à un risque de mortalité les plus fragiles. [52]

Selon le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière (*Direction générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé*) : On site les personnes à risque de développer une forme grave d'infection au coronavirus COVID19 :

- Personnes âgées de 70 ans et plus (même si les patients entre 50 ans et 70 ans doivent être surveillés de façon plus rapprochée).
- Les personnes aux antécédents (ATCD) cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Les diabétiques type 1 insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie ;
- Les personnes atteintes d'une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale.
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique sans dialyse.
- Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise, médicamenteuses : sous chimiothérapie immunosuppressrice, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive.
- Infection à VIH non contrôlée.

De nombreuses études ont montré une forte association entre l'âge et le nombre de décès liés au COVID-19, les études menées à Wuhan ont révélé que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, leurs moyennes d'âge étaient de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 % , 14,6 % et 15,1 % des malades .(Jamai Amir et al. 2020)

Bien que les enfants atteints de COVID-19 puissent avoir une maladie globalement moins grave et moins fréquente que les adultes atteints de COVID-19, des auteurs ont décrit, et le syndrome inflammatoire multi -systémique récemment décrit chez les enfants (MIS-C) qui nécessite une étude plus approfondie. De plus ils ont signalé l'atteinte des nourrissons moins d'un mois .[53]

Chen *et al* ont montré que 50,5 % ( $n = 51$ ) des patients souffraient de pathologies chroniques, à savoir les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires. Dans une série de 1 099 patients atteints de Covid-19, Guan *et al.* ont détecté chez 23,2 % ( $n = 255$ ) l'hypertension, suivie du diabète sucré (14,9 %)[32] .

### **2.8.1. La covid 19 et grossesse :**

Lors de grossesse les femmes subissent des changements immunologiques et physiologiques qui peuvent les rendre plus sensibles et plus à risque de complications aux infections virales respiratoires.

Les femmes enceintes infectées par le SRAS-CoV-2 courent un risque accru de maladie grave par rapport aux femmes non enceintes. Des issues de grossesse défavorables telles que l'accouchement prématuré et la fausse couche ont été rapportées ; un rapport a été publié selon la CDC indiquant que les femmes enceintes auraient 3 fois plus de risques de développer des formes graves de l'infection (hospitalisation et placement sous ventilateurs) et 25% de risque en plus d'accoucher prématurément ; ce rapport ajoute 12,9% de nourrissons nés de femmes infectées , étaient prématurés . Parmi les nourrissons , 2,6% avaient des résultats positifs pour le SRAS-CoV-2, principalement ceux nés de femmes infectées à l'accouchement[54]

D'autre part, les comorbidités préexistantes, l'appartenance ethnique non blanche, l'hypertension chronique , le diabète préexistant, l'âge maternel avancé et l'indice de masse corporelle élevé sont des facteurs de risque de covid-19 sévère pendant la grossesse. Les femmes enceintes atteintes de covid-19 par rapport à sans covid-19 sont plus susceptibles d'accoucher prématurément et pourraient avoir un risque élevé de décès maternel et d'être admises à l'unité de soins intensifs. Leurs bébés sont plus susceptibles d'être admis à l'unité néonatale.[55]

### 2.9. La prévention :

En l'absence de thérapies ciblées efficaces pour la COVID-19, la prévention reste la seule arme puissante et efficace dont dispose la société contre ce virus qui affecte non seulement la santé mais aussi l'économie, la politique et l'ordre social.

Les principales mesures pour éviter la propagation du virus sont l'hygiène des mains, la distanciation sociale et la quarantaine. Avec une capacité de test accrue, la détection de plus de patients positifs au COVID-19 dans la communauté permettra également de réduire les cas secondaires avec des règles de quarantaine plus strictes.[56]

L'organisation mondiale de santé recommande les mesures préventives suivantes :

- Pour rendre l'environnement plus sûr :
- Éviter les espaces clos, très fréquentés, dans lequel on est en contact étroit avec d'autres personnes. :

Des foyers épidémiques ont été signalés dans les restaurants, les chorales, les cours d'entraînement physique, les bureaux et les lieux de culte et les mosquées...

- Les risques de contracter la COVID-19 sont plus élevés dans les espaces très fréquentés et insuffisamment ventilés où des personnes infectées passent de longs moments ensemble dans une étroite promiscuité. C'est dans ces environnements que le virus semble se propager le plus efficacement par des gouttelettes respiratoires ou des aérosols, d'où l'importance d'y prendre toutes les précautions.
- Les rassemblements à l'extérieur sont plus sûrs que les rassemblements à l'intérieur, surtout si les espaces intérieurs sont petits et dépourvus de ventilation venant de l'extérieur.
- Éviter les lieux très fréquentés ou les espaces intérieurs, mais on ne peut pas faire autrement, il faut prendre les précautions suivants :
  - Ouvrir une fenêtre afin d'augmenter le volume de la « ventilation naturelle ».
  - Porter un masque.
    - Les principes de base d'une bonne hygiène :
    - Lavage des mains :

Le lavage soigneux et régulière des mains avec un savon neutre ou avec une solution hydro-alcoolique est indispensable après tout contact avec des souillures, avant chaque pause, avant de manger, boire, après être passé aux toilettes, etc.... Cela permet d'éliminer les microbes, y compris les virus qui peuvent être sur vos mains. Les besoins en matière d'hygiène des mains sont plus importants en cas de pandémie : le lavage hygiénique s'adresse aux personnels les plus exposés aux contacts interindividuels rapprochés ou ayant été en contact avec une personne malade et exige une procédure particulière et le recours d'un savon ou d'un produit bactéricide et virucide ou de solutions hydro-alcooliques. Pour ces lavages répétés, l'essuyage par tamponnement sera moins irritant que l'essuyage par frottement. L'absorption par voie cutanée de l'alcool est très faible, même lors des frictions des mains de manière répétée et intensive avec des gels hydro-alcooliques : le seul risque cutané provient de l'altération du film hydrolipidique de la peau qui entraîne un dessèchement puis une irritation des mains, avec possibilité d'érythèmes légers surtout avec l'isopropanol qui est plus irritant que l'éthanol.

- L'hygiène des mains est également nécessaire lors de la mise en place des équipements de protection individuelle comme, les masques respiratoires, ...
- éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche car Les mains touchent de nombreuses surfaces et peuvent y être en contact avec le virus. Une fois contaminées, vos mains peuvent transporter le virus jusqu'à vos yeux, votre nez ou votre bouche. De là, le virus peut pénétrer dans l'organisme.
- En cas de toux ou d'éternuement, il faut couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir ; en Jetant immédiatement le mouchoir usagé dans une poubelle munie d'un couvercle et sans oublier de laver les mains. En respectant les règles d'hygiène respiratoire, cela peut protéger les autres personnes de virus tels que ceux responsables du rhume, de la grippe ou de la COVID-19.
- Nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées, comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.
- Le port des masques respiratoires :

L'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) recommande que des masques médicaux devraient être usés par :

- ❖ Ceux fonctionnant dans des dispensaires

- ❖ Ceux avec des symptômes
- ❖ Ceux attendant des résultats de test
- ❖ Ceux s'occupant des gens avec les sympt40mes COVID-19
- ❖ Les gens âgés 60 et au-dessus d'en raison du risque accru de COVID-19 sévère
- ❖ Les gens avec les états de santé fondamentaux qui augmentent leur risque de COVID-19 sévère

Avant la mise sur un masque médical, nettoyez les mains avec le frottement de main d'alcool ou le savon et l'eau pendant 20 à 60 secondes. N'employez pas un masque qui a été usé avant qu'ou est endommagé, et ne touche pas le masque tandis qu'il est usé.

Pour mettre en circuit un masque médical :

Toucher seulement les sangles derrière les oreilles. Les masques médicaux ont habituellement un filet en métal qui devrait être pincé quand le masque est premier mis en circuit pour courber à la forme de votre nez. Ceci évite toutes les lacunes dans le masque qui peut permettre aux particules infectées d'entrer dans ou partir de la bouche et du nez.

Pour enlever un masque médical, il faut nettoyer les mains, et les retirer avec les sangles sans toucher le front du masque.

- jeter les masques médicaux dès qu'ils seront retirés dans un coffre ou un récipient fermé. Ils sont à utiliser une seule fois seulement.[57]

Un masque de protection FFP (Filtering Facepiece Particles, « pièce faciale filtrante contre les particules »), est un appareil de protection respiratoire jetable filtrant contre les particules propageant les maladies transmissibles dans l'air. De type demi-masque, en papier ou cartonné, léger, il couvre le menton, le nez et la bouche et doit être correctement ajusté sur le visage avec des élastiques. Ils sont relativement faciles à porter et assez bien acceptés, mais leur durée d'efficacité est limitée à quelques heures (une journée de travail maximum).

Il existe deux types de masques contre la contamination pandémique.

Le masque de protection FFP1 ou masque anti-projections (de type chirurgical) :

Ils sont destinés à éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive par le porteur ; ils protègent contre la transmission du virus par gouttelettes mais pas

par voie aérienne. Ce port de masque à usage unique pourra être préconisé pour les salariés, présents sur leurs lieux de travail habituels, exposé au risque environnemental général notamment du fait du contact avec leurs collègues dans l'entreprise (dans les bureaux en open space par exemple), sans que le risque soit aggravé par une organisation particulière du travail. Il doit être obligatoire pour les salariés exposés régulièrement à des contacts étroits avec le public du fait de leur profession (métiers de guichet ou de caisse par exemple, agents des transports en commun, des établissements scolaires ou hospitaliers, maisons de retraite ou autres lieux publics ...).

Le masque de protection FFP2 : Ce type de masque à la différence du masque chirurgical protège son porteur contre l'inhalation d'agents infectieux transmissibles par voie aérienne et contre le risque de transmission par gouttelettes (ou de polluants comme les particules fines). Ce masque de protection respiratoire FFP2 plus contraignant est réservé aux professionnels dont le rôle en situation de pandémie serait capital et qui seraient amenés à être en contact régulier et rapproché avec des malades ou des objets ayant été potentiellement à leur contact : professionnels de santé, services de secours, personnels des établissements de ramassage et de traitement des déchets ...

Les services de santé au travail doivent s'équiper en plus de gants jetables et de lunettes de protection.

### **Masques en tissu :**

Des masques de tissu, ou les masques non-médicaux, devraient être employés par le grand public (qui n'ont pas des états de santé fondamentaux et sont au-dessous de 60).

Les aspects importants d'un masque de tissu sont :

Ils devraient offrir une respirabilité suffisante, se composer de trois couches de tissu dont L'OMS recommande que la couche interne est un matériau absorbant, la couche moyenne est un matériau non-tissé et imperméable et la couche extérieure est un matériau imperméable. Le masque devrait être une forme appropriée à adapter attentivement au-dessus du nez, des joues et du menton d'une personne, et devrait être jugé en place sans devoir être réglé.

Avant la mise sur un masque de tissu, il est important de laver les mains et n'employer pas le masque s'il est endommagé ou encrassé et changer le masque s'il devient encrassé ou mouillé quand il est utilisé.

Après l'enlèvement du masque, lavez-le avec de l'eau chaude et savon ou détergent et mettez le masque dans un sac propre et scellable s'il doit être utilisé de nouveau. Ne partagez pas les masques avec d'autres gens.

Qui ne devrait pas employer des masques protecteurs ?

Des masques ne devraient pas être employés sur des enfants sous l'âge de 2, ou ceux qui ont la panne respirer. Des masques ne devraient pas également être employés sur ceux qui ne peuvent pas retirer un masque sans aide ou inconscient..[58]

### **Quarantaine :**

La quarantaine est l'un des outils les plus anciens et les plus efficaces pour contrôler les éclosions de maladies transmissibles. La quarantaine des personnes est la restriction des activités des personnes ou la séparation des personnes qui ne sont pas malades mais qui peuvent avoir été exposés à un agent infectieux, ou une maladie, dans le but de surveiller leur symptômes et d'assurer la détection précoce des cas. La quarantaine est différente de l'isolement, qui est la séparation des personnes malades ou infectées des autres pour prévenir la propagation de l'infection ou de la contamination.

Dans une méta-analyse publiée par la Bibliothèque Cochrane évaluant 29 études, les résultats indiquent que la quarantaine peut réduire le nombre de personnes infectées aux taux de 44 % à 81%, 31% à 61% des décès. [59]

Il est très intéressant de souligné que la mise en quarantaine et les règles sévères appliquées par le gouvernement chinois à la population de Wuhan étaient capable de contrôler efficacement le nombre de cas dans les États à l'extérieur du Hubei et que les taux de mortalité ont été réduits.

L'OMS recommande qu'après un contact avec des patients COVID-19 confirmée en laboratoire la mise en quarantaine est indispensable pour 14 jours à partir de la dernière fois d'exposition aux patients [14].

- ❖ La mise en quarantaine est recommandée dans les situations suivantes :
  - un contact de 2 jours avant et jusqu'à 14 jours après le début de symptômes chez le patient:
  - Contact face à face avec un patient atteint de la COVID-19 (distance moins d'un mètre et pendant plus de 15 min).
  - Fournir des soins directs aux patients atteints de la COVID-19 sans utiliser une protection individuelle adéquate.
  - Rester dans le même environnement clos avec les patients COVID-19 positifs (y compris le partage d'un lieu de travail, d'une salle de classe par exemple) pour une durée quelconque.
  - Se déplacer à proximité (c'est-à-dire à moins d'un mètre de distance) d'un patient atteint de la COVID-19 dans n'importe quel type de moyen de transport.
  - La surveillance active des personnes en quarantaine est l'un des points importants pour contrôler l'épidémie. Il existe plusieurs applications de téléphonie mobile obligatoires qui contrôlent la conformité des personnes à la quarantaine dans des pays tels que la Chine, le Japon et la Corée.

En cas de doute d'avoir attrapé la covid19, l'OMS indique les directives suivantes :

- Apprendre à connaître tout l'éventail des symptômes de la COVID-19. Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la fatigue et une toux sèche. D'autres symptômes qui sont moins fréquents et peuvent affecter certains patients comprennent la perte du goût ou de l'odorat, des douleurs et courbatures, des maux de tête, des maux de gorge, une congestion nasale, les yeux rouges, une diarrhée, ou une éruption cutanée.
- Ils faut s'isoler en cas de sensation des symptômes mineurs tels que la toux, des maux de tête, une légère fièvre, jusqu'à avoir une récupération totale.
- Appeler votre médecin ou une ligne d'assistance téléphonique pour obtenir des conseils.
- Demander à quelqu'un de faire les courses.
- en quittant la maison ou vivez avec quelqu'un,

- En cas de vivre avec quelqu'un ou avoir besoin de sortir, porter un masque médical pour éviter d'infecter les autres.
- En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demander immédiatement l'avis d'un médecin. Commencer par téléphoner et suivre les instructions des autorités sanitaires locales.
- rester au courant des dernières informations auprès de sources fiables, telles que l'OMS ou les autorités sanitaires de votre région ou votre pays.

Les mesures organisationnelles dans les lieux du travail :

L'organisation du travail et la fourniture d'équipements pour protéger les salariés d'une contamination sont essentielles :

Le télétravail est la règle pour tous les postes qui le permettent, mais pour les nombreux postes de travail industriels ou commerciaux indispensables sur site, il est nécessaire d'assurer la protection des salariés en tenant compte des particularités des lieux de travail en plus des mesures générales

- Suspendre les activités de groupe comme les déjeuners d'affaires, les réunions et formations en présentiel, les colloques ou séminaires ... en organisant des visioconférences, ou en recourant systématiquement aux autres moyens de télé contact, au e-learning ...
- Proscrire les déplacements des salariés dans les zones à risques et mettre en « quarantaine » les salariés qui en reviennent, en arrêt de travail ou en télétravail même sans l'accord du salarié (article L. 1222-11 du Code du travail face à la menace épidémique). -
- Eloigner le plus possible les bureaux les uns des autres (au moins 1 mètre, soit 2 mètres entre les employés) et les tables à la cantine (avec diminution de places et élargissement des horaires d'ouverture en compensation), marquage au sol pour faciliter la distanciation sociale.[57]

# **Problématique**

## Problématique

---

Qualifiée par l'OMS d'urgence mondiale, la pandémie de l'infection au coronavirus COVID-19 apparue officiellement en Algérie le 25 février 2020, n'a cessé de se propager à grande échelle. Le risque de contamination en milieu de travail est devenu une menace réelle. L'Algérie a enregistré la perte de plus de 134 médecins (21 décembre 2020) et des centaines d'atteintes parmi le personnel de soins.

Plusieurs entreprises ont fermé temporairement leurs portes sauf que d'autres ont été obligées d'assurer une continuité d'activité et en particulier les hôpitaux, les polycliniques dans lequel le CHU Tlemcen a fait face directement à la pandémie, et à la prise en charge des malades COVID-19. Ainsi le personnel soignant du CHU Tlemcen s'est trouvé au centre de cette prise en charge et par conséquent extrêmement exposé. De même, après l'instauration d'un confinement depuis le 22 mars 2020 les officines sont exclues de cette mesure car ils doivent approvisionner les patients et les clients en médicaments, mais aussi en produits d'hygiène et de protection.

Donc, les pharmaciens, quels que soient leur type et lieu d'exercice, étaient amené à assurer la dispensation des produits pharmaceutique, manipulation des prélèvements au niveau des laboratoires et ont été ainsi particulièrement exposés dès le passage de la première vague épidémique et probablement en amont avec des patients paucisymptomatiques voire asymptomatique.

A Tlemcen, aucune étude n'a ciblé la fréquence des pharmaciens contaminés tandis qu'il y a un risque réel d'exposition au virus c'est ce qui a motivé la réalisation de ce travail.

Donc, quelle serait la fréquence de la contamination par le SARS-COV2 des pharmaciens d'officine et ceux qui exercent au niveau publique (CHU) à Tlemcen ?

# **Etude pratique**

## **Matériels et méthodes**

### 1. Objectifs de l'étude

#### 1.1. Objectifs principaux :

Les objectifs principaux de notre travail sont :

- Évaluer la fréquence de la contamination par le SARS-COV2 des pharmaciens d'officine et ceux qui exercent au niveau publique (CHU Tlemcen).
- Sensibiliser les pharmaciens sur la prévention de ce risque infectieux.

#### 1.2. Objectifs secondaires

- Connaitre les attitudes des pharmaciens et leurs habitudes à l'égard de covid-19.

### 2. Type, lieu et calendrier de l'étude :

Notre étude épidémiologique est de type descriptif transversale, ciblant les pharmaciens exposés au cours de leur activité professionnelle au SARS-COV2. Elle s'est déroulée au niveau de la pharmacie centrale en incluant les trois unités A ,B et C en collaboration avec les pharmacies des différents services du Centre Hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damardji Tlemcen en plus de secteur privé ( les officines) dans la wilaya de Tlemcen durant la période de janvier au septembre 2021.

### 3. Population étudiée :

Notre étude a porté sur des pharmaciens dans le secteur public au niveau du CHU Tlemcen (généralistes, résidants, assistants, pharmaciens hospitalo-universitaires) et pharmaciens d'officine au niveau privé.

- **critère d'inclusion :**

Tous les pharmaciens :

- quel que soit le secteur (publique ou privé).
- quel que soit le profil (généraliste ou spécialiste)

- **critère de non inclusion**

- les pharmaciens ayant une activité exclusivement universitaire.
- les pharmaciens qui ont refusé de répondre.
- les pharmaciens confinés ou ceux qui sont en congé exceptionnel.

#### **4. Recueil de données :**

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'un questionnaire anonyme distribué main à main aux pharmaciens en plus d'une version électronique mis en ligne.

Ce questionnaire comportait :

- Le profil d'informateur : Age, Sexe, Le secteur, Le poste occupé, La vaccination antigrippale
- Une section dédiée aux circonstances de contamination : La date de la contamination, L'origine probable de la contamination, Le test biologique utilisé, Les facteurs de risque
- Une partie d'évaluation des mesures de lutte anti-infectieuse au niveau de l'officine ou le service : Les mesures obligatoires, Les mesures non obligatoires
- Une section liée à l'organisation de l'officine : La gestion de flux, La mise en disposition du gel hydro-alcoolique, L'application de mesures de désinfection de l'officine, La mise à jour pour une application correcte des directives nationales

#### **5. L'analyse statistique**

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et l'analyse a été faite sur le logiciel statistique package for the social sciences (SPSS) version 23 avec des résultats quantitatives et qualitatives.

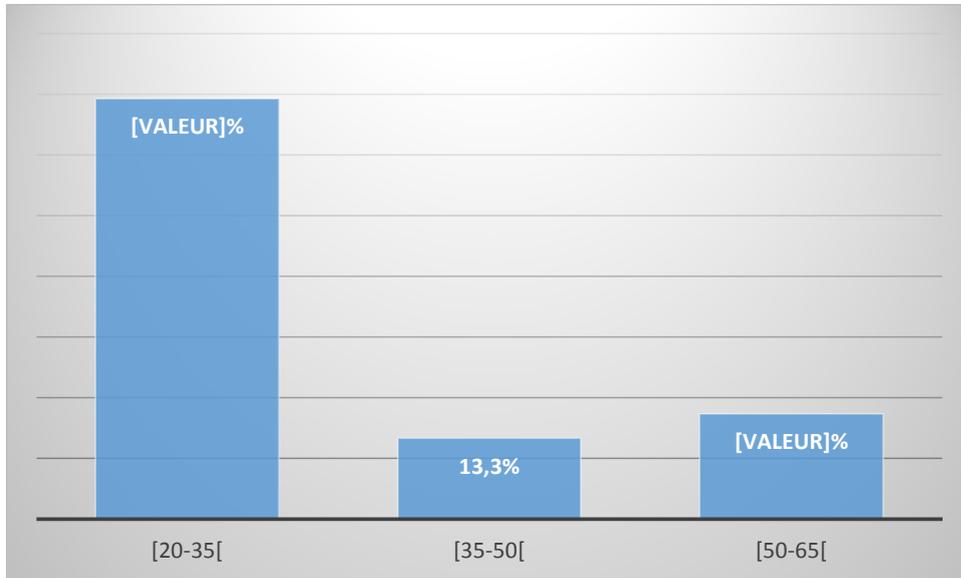
#### **6. Aspect éthique :**

Notre étude a été réalisée après consentement des pharmaciens.

## **Résultats Et Interprétations**

Durant la période 9 mois, 65 pharmaciens dans le secteur public au niveau du CHU Tlemcen (24généralistes, 14 résidants, 14 assistants, 11 pharmaciens hospitalo-universitaires) et 12 pharmaciens d'officine au niveau privé ont participé à l'étude.

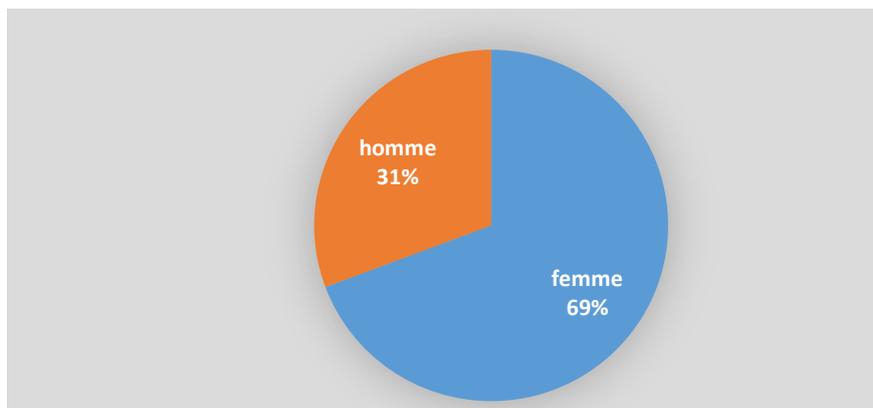
### 1. Répartition de la population des pharmaciens selon l'âge



**Figure 8: répartition de la population des pharmaciens selon l'âge**

- La tranche d'âge allant de 20 à 35 ans était la plus importante avec une fréquence de 63.3%.
- L'âge moyen était de  $35.64 \pm 8.14$  ans avec des extrêmes entre 25 et 60ans.

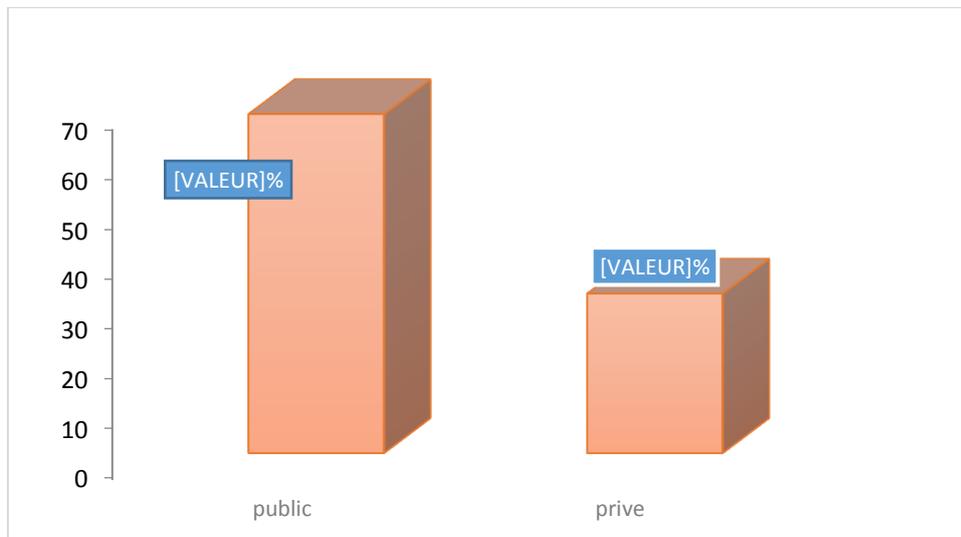
### 2. Répartition de la population des pharmaciens selon le sexe



**Figure 9: répartition de la population des pharmaciens selon le sexe**

On note une prédominance féminine, avec une *sex-ratio* (homme/femme) de 0.44, soit 52 femmes et de 23 hommes.

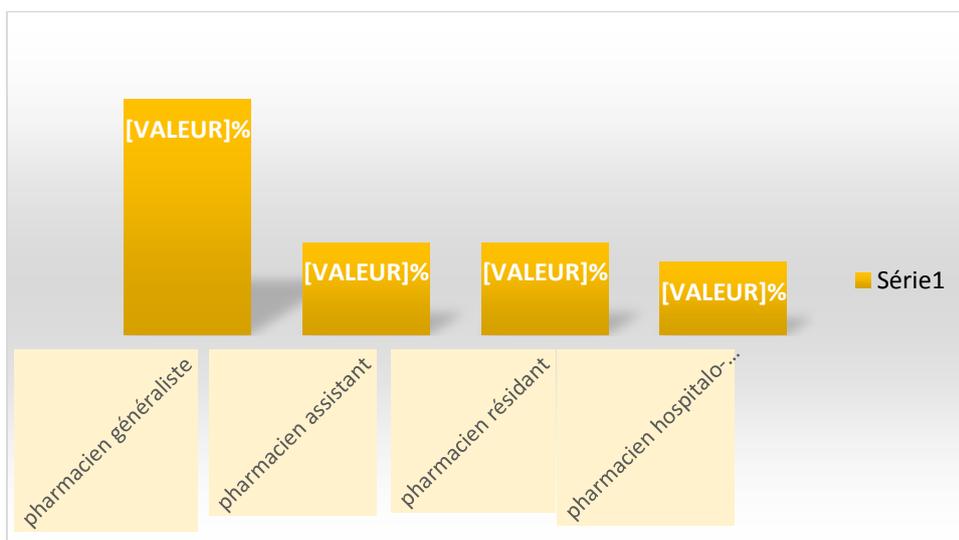
### 3. Répartition de la population des pharmaciens selon le secteur d'activité



**Figure 10: répartition de la population des pharmaciens selon le secteur**

Soixante-huit (68 % ; n=65) des pharmaciens exerçant au niveau public contre 32% (n=12) au niveau libéral ont participé à l'étude.

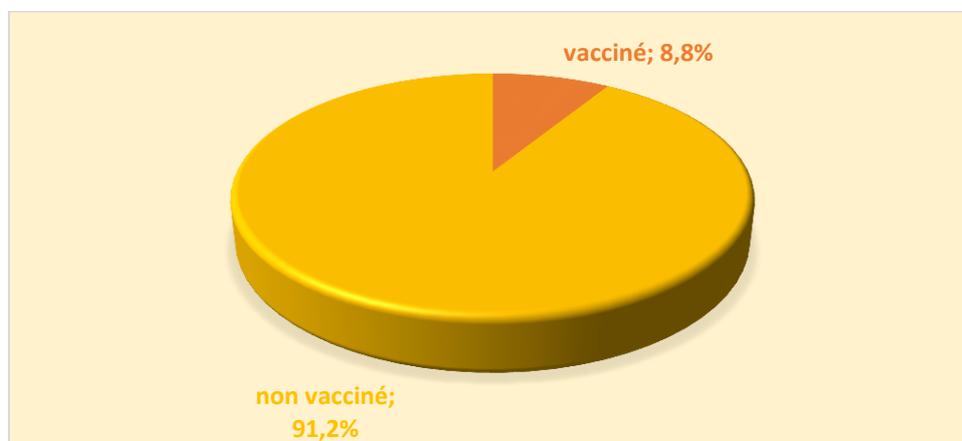
### 4. Répartition des pharmaciens selon le poste occupé



**Figure 11: répartition des pharmaciens selon le poste occupé**

Presque la moitié des pharmaciens (48%) étaient des généralistes et 14.7% étaient des pharmaciens hospitalo-universitaires. Une proportion égale de 18.7% pour les résidents et les assistants était notée.

### 5. Répartition des pharmaciens selon la vaccination antigrippale



**Figure 12: répartition des pharmaciens selon la vaccination antigrippale**

La majorité des pharmaciens (91.2%) n'était pas vacciné contre la grippe saisonnière.

## 6. Evaluation des mesures de lutte anti-infectieuses

### 6.1. les mesures obligatoires pour la protection individuelle

Le masque est porté par l'ensemble des pharmaciens (100%). Dans la majorité des cas, le port de la blouse est respecté (85.5%). Dans les 68% des cas la distanciation est maintenue. La quasi-totalité des pharmaciens désinfectent régulièrement leurs mains. Six sur dix (6/10) gardent leurs objets personnels ainsi que les chaussures dans un espace isolé. Dans sept sur dix (7/10) cas le nettoyage de téléphone ou lunette avec un produit désinfectant est respecté voir tableau1).

**Tableau 1: les mesures obligatoires pour la protection individuelle**

Mesures obligatoires	Toujours (%)	Parfois (%)	Jamais (%)
port du masque	100%	0%	0%
port de la blouse	85,50%	0%	14,50%
Garder-vous une distance de plus de 1 m entre vous et le personnel et/ou le patient ?	68%	7%	25,3
Désinfectez-vous les mains après chaque échange avec les patients ou personne externe (ordonnance, argent, facture ...) ?	80,80%	1,40%	17,80%
Désinfectez-vous les mains avant de sortir ?	94,50%	0%	5,50%
l'avez-vous les mains directement, avant tout contact avec vos proches ?	85,10%	0%	14,90%
arrivé(e) chez vous, gardez-vous vos chaussures ainsi que vos objets personnels dans un espace isolé jusqu'au lendemain ?	63%	1,40%	35,60%
nettoyez-vous votre téléphone ou lunettes avec un produit désinfectant ?	71,60%	6,80%	21,60%

### 6.2. Les mesures non obligatoires pour la protection individuelle

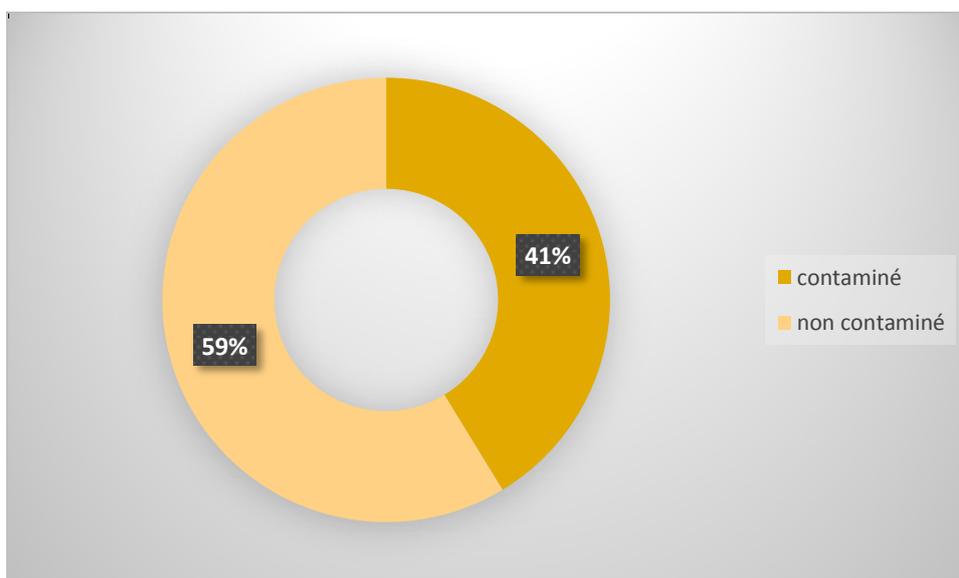
Plus de quatre cinquièmes (4/5) des cas ne portent pas de lunette de protection ni d'écran facial .69% n'utilisent pas la sur blouse et le port des gants n'est respecté que dans 32.4% des cas (voir tableau 2).

**Tableau 2: les mesures non obligatoires pour la protection individuelle**

<b>Mesures obligatoires</b>	<b>non toujours(%)</b>	<b>jamais(%)</b>	<b>Des fois(%)</b>
port de lunette de protection	5,60%	86,10%	8,30%
Port de sur-blouse	21,60%	69,00%	9,40%
port des gants	32,40%	60,80%	6,80%
port d'écran facial	12,30%	82,20%	5,50%

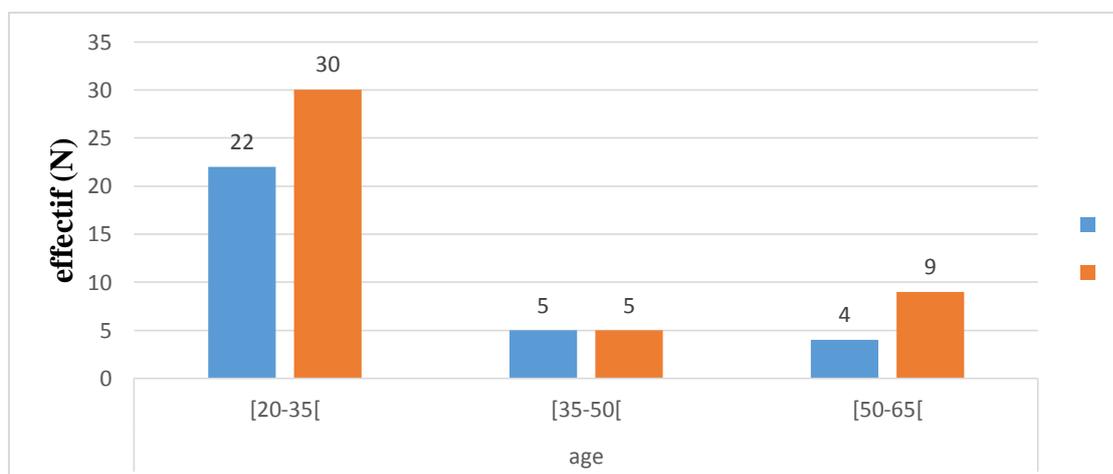
### 7. La proportion des pharmaciens contaminés par le SARS-COV 2

Une proportion de 41% du total des pharmaciens interrogés qui ont attrapé la covid -19 a été enregistrée.



**Figure 13: la répartition de la population des pharmaciens selon la contamination par la COVID19**

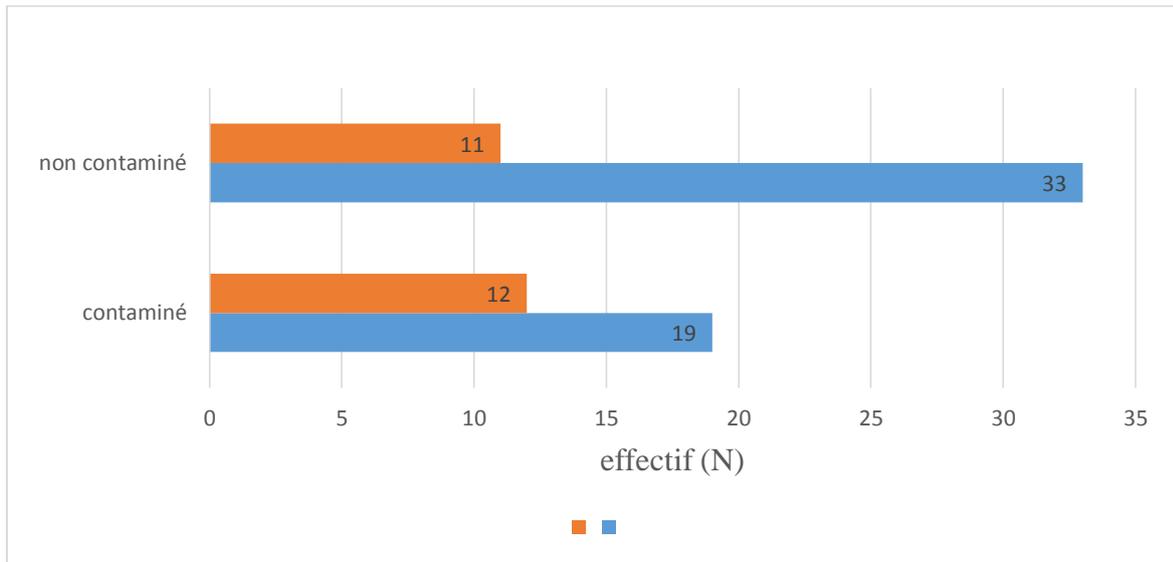
### 7.1. La contamination des pharmaciens interrogés par la covid 19 selon l'âge



**Figure 14: la contamination des pharmaciens interrogés par la COVID19 selon l'âge**

On a noté que 71%(n=22) des pharmaciens interrogés appartenant à la tranche d'âge [20-35 ans [ont été contaminés, contre un taux de 16%(n=5) pour la tranche d'âge comprise entre [35-50 ans [et un taux de 13%(n=4) pour la tranche [50-65ans].

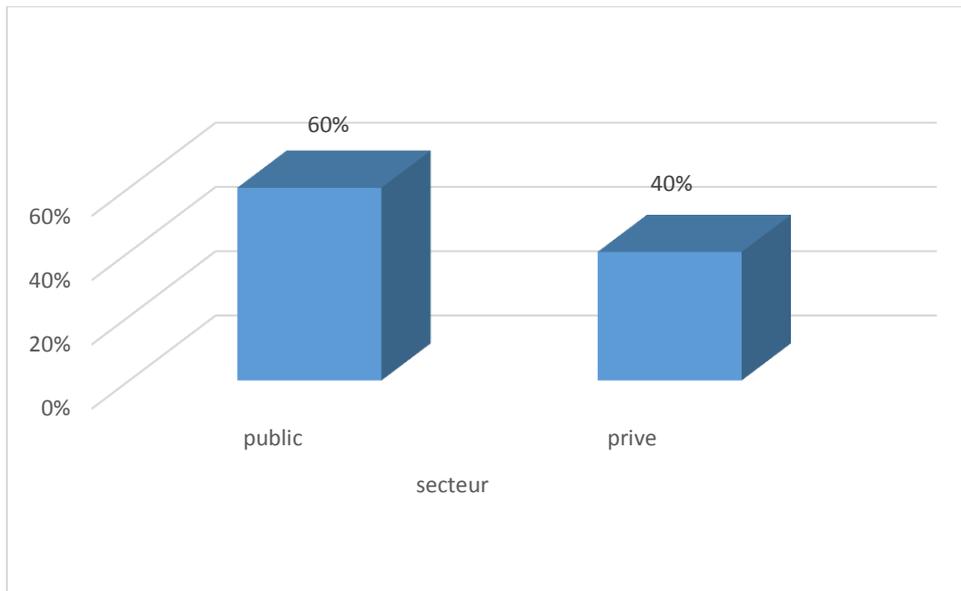
**7.2. La contamination par la covid 19 selon le sexe :**



**Figure 15: la contamination des pharmaciens interrogés par la COVID19 selon le sexe**

Les femmes sont plus touchées par le virus que les hommes avec un taux de 61.3%(n=19).

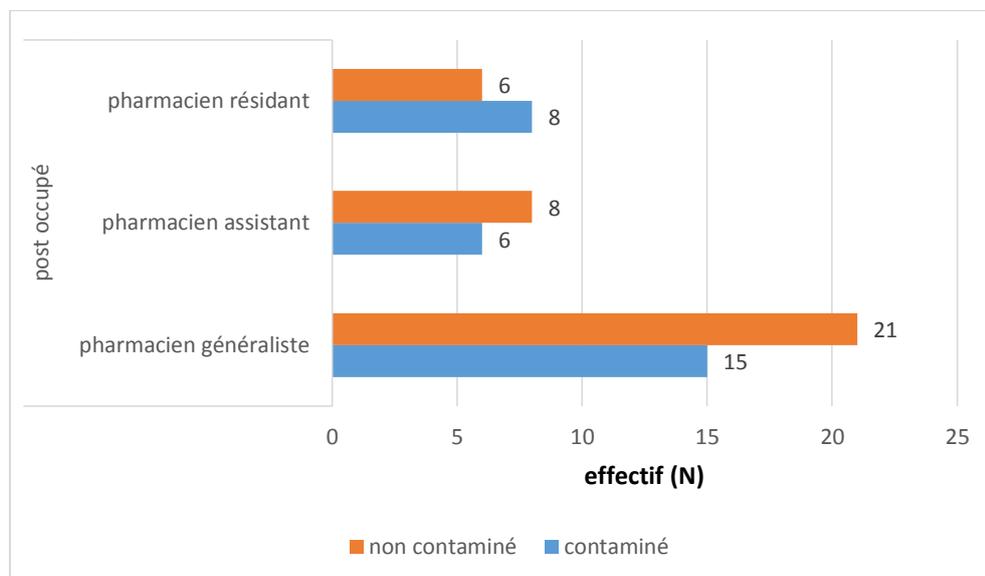
**7.3. La contamination par covid- 19 selon le secteur d'activité**



**Figure 16: la contamination des pharmaciens interrogés par La COVID19 selon le secteur**

Il a été noté que le pourcentage de contamination dans le secteur publique est plus élevé 60% (n=19) que dans le secteur privé 40% (n=12).

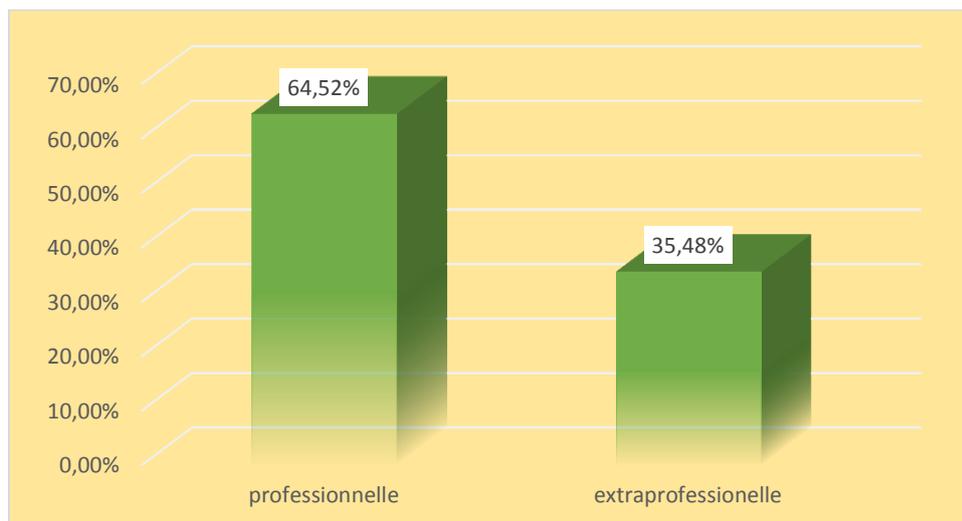
### 7.4. La contamination des pharmaciens interrogés en fonction du poste occupé :



**Figure 17: la contamination des pharmaciens interrogés par la COVID19 selon le poste occupé**

Dans notre série, les pharmaciens les plus touchés sont les pharmaciens généralistes avec un taux de 51.7% (n=15), suivie de pharmaciens résidants (n=8) avec un taux de 27.6% et en dernier, les assistants avec un taux de 20.7% (n=6).

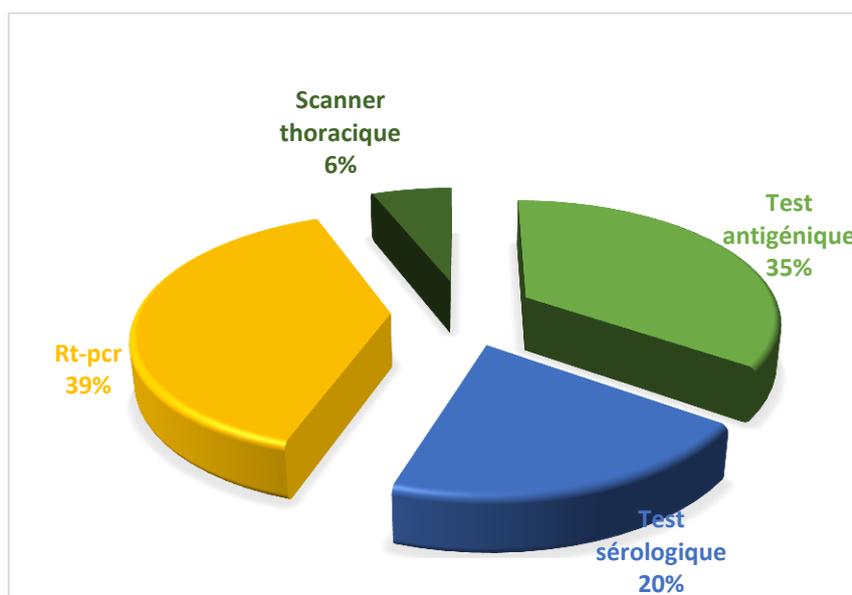
### 7.5. La répartition des pharmaciens selon l'origine de contamination



**Figure 18: la répartition des pharmaciens contaminés selon l'origine de contamination**

Les pharmaciens contaminés par le SARS-COV2 pensaient que l'origine de leur contamination était professionnelle dans 64.52%(n=20) des cas.

### 7.6. Les examens de diagnostic utilisés par les pharmaciens :



**Figure 19: les tests biologiques utilisés par les pharmaciens**

Dans notre série, 39% des pharmaciens ont réalisé un test RT-PCR, environ 35% ont choisi le test antigénique et 20% ont utilisé le test sérologique alors que le scanner thoracique a été réalisé dans 6 % des cas.

**7.7. Les différents facteurs de risque relevés chez les pharmaciens contaminés**

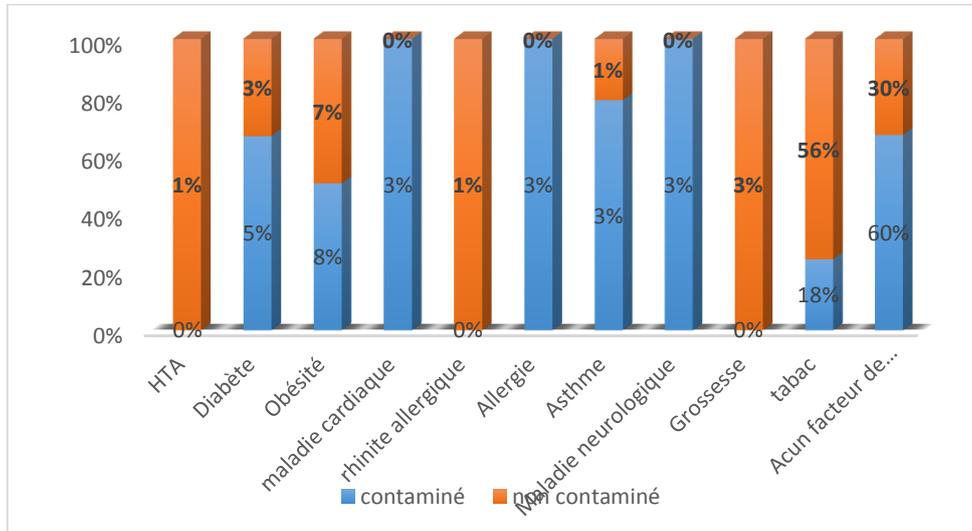


Figure 20: Les différents facteurs de risque relevés chez les pharmaciens contaminés

Pour les sujets contaminés, on a noté que 60% ne présentaient aucun facteur de risque alors que les tabagiques présentaient le pourcentage le plus élevé 18%, 8% étaient obèses, 5% souffraient de diabète sucré. le reste de la population souffraient de l'un des facteurs suivants : maladie cardiaque, rhinite allergique, allergie, asthme et maladie neurologique.

**8. Section lié à l'organisation de l'officine**

La totalité (100%) des officines mettaient le gel hydro alcoolique à la disposition des clients. Les mesures de désinfection de l'officine sont respectées par huit sur dix cas. La gestion de flux est assurée dans 70.6% des cas alors que la mise à jour pour l'application correcte des directives nationales n'est respectée que dans la moitié des cas.

**Tableau 3: Les mesures liées à l'organisation de l'officine**

## Etude Pratique

---

	la gestion de flux	la mise en disposition du gel hydro alcoolique	mesures de désinfection de l'officine	Est-ce que le pharmacien titulaire fait une mise à jour pour l'application correcte des directives nationales ?
<b>Oui</b>	70,60%	100%	81,25%	53,30%
<b>Non</b>	29,40%	0	18,75%	46,70%

## **Discussion**

À ce jour et à notre connaissance, aucune étude sur ce sujet n'a été publiée. Le présent travail, est le premier du genre dans notre pays .Il s'agit d'une étude transversale descriptive réalisée au niveau public (CHU de Tlemcen) et même privé incluant plusieurs officines et ciblant 75 pharmaciens généralistes, résidants et spécialistes réalisée durant la pandémie.

### **Les limites de l'étude :**

Avant de s'étaler dans notre discussion, on a jugé important de parler des limites de l'étude, représentées essentiellement par la non représentativité de l'échantillon des pharmaciens vu que le CHU était désigné covid-19 durant cette période durant laquelle la plupart des services été réquisitionnés et un nombre important de personnel de santé était en confinement ou en congé exceptionnel de longue durée .De même pour les libéraux, On n'a pas pu accéder facilement à certains pharmaciens d'officines titulaires dont la présence de ces derniers n'était pas permanente. En plus, l'étude s'est basée sur le volontariat de l'ensemble des pharmaciens sans échantillonnage préalable vu que plusieurs sujets ont refusé de répondre.

### **Caractéristiques générales de la population étudiée :**

La population de notre étude est jeune avec un âge moyen de  $35,64 \pm 8,14$  ans, ce qui est comparable à l'étude de **ZEBBICHE et al** réalisée à Alger auprès des personnels du pharmacies [60] où l'âge moyen est de 36 ans, avec des extrêmes d'âges allant de [26 à 60 ans].

Une proportion importante des femmes 69 %(n=52) a été retrouvée dans notre série tandis que l'étude de **Hamadouche** réalisée à Sétif auprès des pharmaciens d'officine a rapporté une légère prédominance masculine 54.8%( n= 34).

### **La contamination par la covid -19 de la population étudiée :**

Dans notre étude, on a pu recenser **31 cas** positifs COVID-19 soit une proportion assez élevée (41%) dans laquelle la tranche d'âge la plus touchée est comprise entre [20 et 35[ans avec un pourcentage de 70% (n=22)de contamination.

Une prédominance féminine a été constaté (61.3% n=19).

## Discussion

---

Environ 60%(n=19) des pharmaciens contaminés, exercent au niveau publique, contre 40%(n=12) exerçant au niveau libéral, ceci pourrait être lié à l'insuffisance de moyens de protection et aux difficultés d'organisation et de gestion dans les établissements de santé publics considérés comme lieu à très haut risque par rapport aux officines.

Les pharmaciens généralistes étaient les plus touchés 51.7% (n=15), ceci peut être expliqué par l'activité permanente de ces derniers ; suivis des pharmaciens résidents avec un taux assez élevé de 27.6%(n=8) et qui peut être lié principalement à leur manipulation fréquente des prélèvements dans une ambiance à haut risque et enfin les assistants avec un taux de 20.7%(n=6) qui pourrait être expliqué par la nature de leurs tâches.

64.5 % des pharmaciens Interrogées sur l'origine de leur contamination, ont répondu qu'elle s'est produite dans le cadre du travail, ce qui est expliqué par le rôle important des pharmaciens qui se trouvent au centre de la prise en charge de la pandémie et sont, de ce fait, exposés à d'éventuelles contaminations.

La contamination par le SARS -COV2 semble liée à plusieurs facteurs de risque, y compris le tabagisme, l'obésité, diabète sucré, maladie cardiaque, rhinite allergique, allergie, asthme et maladies neurologique, ceci concorde avec toutes les études réalisées .....

### **Le respect des mesures de protection :**

On a pu constater que les mesures de protection obligatoires sont appliquées par la majorité des pharmaciens quel que soit leur profil et leur type d'exercice où l'usage du masque est totalement respecté par les répondants, avec un pourcentage de 100% par contre , l'étude de **HAMADOUCHE** indique que pour plus de la moitié des pharmacies (50,8 %) le masque est porté ,l'étude de **ZEBBICHE et al**[60] montre que le non port du masque a concerné que 8% de la population.

En ce qui concerne le port de la blouse, sur les 75 réponses, 85.5% ont répondu oui, tandis que 11(14.5%) ont répondu non, ce qui est comparable aux résultats de **ZEBBICHE et al**[60].

Pour ce qui est du respect de la distanciation physique entre le pharmacien et le personnel et/ou le patient ,68% avaient bien respecté cette dernière, 7% ont répondu "des fois" et 25.3% n'ont pas respecté cette mesure. Selon **HAMADOUCHE**, la distance de sécurité

## Discussion

---

n'est respectée que dans moins de deux cas sur cinq (38,1 %) entre les pharmaciens et dans plus des trois quarts des cas (76,2 %) entre pharmaciens - clients.

L'hygiène des mains a été respectée par la majorité, dont la désinfection des mains après chaque échange est assurée dans 80.8% des cas, la désinfection des mains avant de sortir est retrouvée dans 94.5% des cas et dans 85.1% avant tout contact avec les proches, ce qui est comparable aux résultats de **ZEBBICHE et al** [60] où la désinfection des mains après chaque échange, la désinfection des mains avant de sortir et avant tout contact avec les proches sont assurés avec une proportion respective de 81% ,97%,95%. Selon **HAMADOUCHE** l'hygiène des mains a été assurée par l'ensemble des pharmaciens avec un pourcentage de 100%.

Les pharmaciens interrogés gardaient leurs objets personnels dans un espace isolé dans 63% des cas, contre 89% selon les résultats trouvés par **ZEBBICHE et al**.

Le nettoyage des objets personnels (téléphone et lunette) par un produit désinfectant a été assuré par 71% des pharmaciens, ce qui est proche aux résultats de **ZEBBICHE et al** avec un pourcentage situé entre 72 % et 87 %. Tous ces résultats reflètent leur degré de conscience vis-à-vis de ce risque infectieux. Les mesures non obligatoires (port de lunette de protection, de sur blouse, d'écran facial et des gants), n'ont pas été appliqués la majorité des cas avec des pourcentages respectifs de 86% ,69%,82% et 60.8%.

L'évaluation de la section liée à l'organisation de l'officine portée sur la gestion du flux, la désinfection de l'officine, la mise à disposition du gel hydro-alcoolique ainsi que la mise à jour pour l'application correcte des directives nationales a montré que la totalité (100%) des officines mettait le gel hydro alcoolique à la disposition des clients . les mesures de désinfection de l'officine été respectés dans huit sur dix des cas .La gestion de flux est assuré dans les 70.6% des cas alors que la mise à jour pour l'application correcte des directives nationales n'est respecté que dans la moitié des cas. Ces pratiques restent non négligeables pour la protection du personnel contre d'éventuelles contaminations.

## **Conclusion**

## Conclusion

---

La pandémie de la covid -19 ne cesse de se propager à grande échelle et le risque de contamination en milieu de soins est devenu une menace réelle surtout dans les services à haut risque de contamination notamment au niveau du CHU Tlemcen où le personnel de la santé, y compris le pharmacien se trouve en première ligne dans la gestion et le control de cette flambée et même au niveau des officines dont le risque d'exposition reste très important.

Un taux assez important de pharmaciens a été contaminé avec un pourcentage de 41%. Interrogés sur l'origine de leur contamination, 64 ,52% ont répondu qu'elle s'est produite dans le cadre du travail.

Les pharmaciens étatiques étaient les plus touchés avec un taux de 60% dont les généralistes étaient les plus contaminés avec un pourcentage de 51.7% ; Les plus jeunes étaient les plus touchés avec un taux qui est de 70 %.

On a pu constater que les mesures de protection obligatoires sont appliqués par la majorité des pharmaciens quel que soit leur profil et leur type d'exercice par contre les mesures non obligatoires ne sont pas respectées en totalité.

Les pratiques de gestion et d'organisation des officines restent non négligeables pour la protection du personnel contre d'éventuelles contaminations.

La distanciation, le port d'équipement de protection et surtout la vaccination contre la covid-19 restent les meilleurs éléments pour faire face à ce fléau notamment pour le personnel de la santé.

Des séances de sensibilisation régulières et continues doivent être organisées en assurant la disponibilité de moyens de protection.

Il serait souhaitable de compléter notre modeste travail par une enquête plus approfondie en améliorant les paramètres d'évaluation avec une population très élargie touchant tous les pharmaciens et tout le personnel de la santé pour connaître le rôle de la distanciation, le port d'équipement de protection individuelles et la vaccination sur la réduction voire l'éradication de la covid -19.

## Recommandations disponibles sur le site Web de l'OMS:

Tenez-vous au courant des dernières informations sur la pandémie de COVID-19, disponibles sur le site Web de l'OMS

### 9. Protégez-vous et protégez les autres de la COVID-19

Si la COVID-19 se propage dans votre communauté, protégez-vous en prenant quelques précautions simples, comme maintenir une distance physique avec autrui, porter un masque, bien ventiler les pièces, éviter les rassemblements, vous laver les mains, et tousser dans votre coude replié ou un mouchoir. Suivez les recommandations locales là où vous vivez et travaillez. **Faites tout cela !**

### 10. Que faire pour vous protéger et protéger les autres de la COVID-19

- **Laissez une distance d'au moins un mètre entre vous et les autres** pour réduire le risque d'infection lorsque vous tousssez, éternuez ou parlez. Gardez une distance encore plus grande entre vous et les autres lorsque vous êtes à l'intérieur. Plus vous êtes éloigné, mieux c'est.
- **Considérez le port du masque comme normal lorsque vous êtes avec d'autres personnes. Pour que les masques soient aussi efficaces que possible, il est essentiel de les porter, de les ranger et de les laver ou de les jeter correctement.**

Voici, en quelques points essentiels, [comment porter un masque](#) :

- Lavez-vous les mains avant de mettre votre masque, ainsi qu'avant de l'enlever et après l'avoir fait.
- Assurez-vous qu'il couvre à la fois votre nez, votre bouche et votre menton.
- Lorsque vous enlevez votre masque, placez-le dans un sac en plastique propre et lavez-le, chaque jour, s'il s'agit d'un masque en tissu ou jetez-le dans un poubelle si c'est un masque médical.
- N'utilisez pas de masques avec des valves d'expiration.

Pour plus de conseils sur les masques, lisez nos [questions-réponses](#) sur le sujet et regardez les [vidéos](#) que nous proposons. Vous pouvez aussi vous référer aux questions-réponses sur [les masques et les enfants](#).

Pour en savoir plus sur la manière dont le virus de la COVID-19 infecte les personnes et dont nos corps réagissent, regardez ou lisez cet [entretien](#) - en anglais.

Pour des conseils spécifiques à l'intention des décideurs, veuillez consulter [les orientations techniques de l'OMS](#).

### 11. Comment rendre votre environnement plus sûr

- **Évitez les espaces clos, très fréquentés, où vous serez en contact étroit avec d'autres personnes.**
  - Des foyers épidémiques ont été signalés dans les restaurants, les chorales, les cours d'entraînement physique, les boîtes de nuit, les bureaux et les lieux de culte où les gens sont rassemblés dans des espaces clos bondés où ils parlent fort, crient, respirent profondément ou chantent.
  - Les risques de contracter la COVID-19 sont plus élevés dans les espaces très fréquentés et insuffisamment ventilés où des personnes infectées passent de longs moments ensemble dans une étroite promiscuité. C'est dans ces environnements que le virus semble se propager le plus efficacement par des gouttelettes respiratoires ou des aérosols, d'où l'importance d'y prendre toutes les précautions.
- **Si vous retrouvez d'autres personnes, faites-le à l'extérieur.** Les rassemblements à l'extérieur sont plus sûrs que les rassemblements à l'intérieur, surtout si les espaces intérieurs sont petits et dépourvus de ventilation venant de l'extérieur.
  - Pour plus d'informations sur la façon d'organiser des événements tels que des réunions de famille, des matchs de football entre enfants, ou d'autres occasions de rassemblement familial, lisez nos [questions-réponses sur les petits rassemblements publics](#).
- **Évitez les lieux très fréquentés ou les espaces intérieurs,** mais si vous ne pouvez pas faire autrement, prenez des précautions :

## Recommandations

---

- **Ouvrez une fenêtre.** Augmentez le volume de la « ventilation naturelle » lorsque vous êtes à l'intérieur.
- L'OMS a publié des questions-réponses sur la ventilation et la climatisation à la fois pour le [grand public](#) et les [personnes qui gèrent les espaces et les bâtiments publics](#).
- **Portez un masque.**

### 12. N'oubliez pas les principes de base d'une bonne hygiène

- **Lavez-vous les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydro alcoolique ou à l'eau et au savon.** Cela permet d'éliminer les microbes, y compris les virus qui peuvent être sur vos mains.
- **Évitez de vous toucher les yeux, le nez et la bouche.** Les mains touchent de nombreuses surfaces et peuvent y être en contact avec le virus. Une fois contaminées, vos mains peuvent transporter le virus jusqu'à vos yeux, votre nez ou votre bouche. De là, le virus peut pénétrer dans votre organisme et vous rendre malade.
- **En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir.** Jetez immédiatement le mouchoir usagé dans une poubelle munie d'un couvercle et lavez-vous les mains. En respectant les règles d'hygiène respiratoire, vous protégez les personnes autour de vous de virus tels que ceux responsables du rhume, de la grippe ou de la COVID-19.
- **Nettoyez et désinfectez les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées,** comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.

### 13. Restez chez vous si vous ne vous sentez pas bien

- **Apprenez à connaître tout l'éventail des symptômes de la COVID-19.** Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la fatigue et une toux sèche. D'autres

## Recommandations

---

symptômes qui sont moins fréquents et peuvent affecter certains patients comprennent la perte du goût ou de l'odorat, des douleurs et courbatures, des maux de tête, des maux de gorge, une congestion nasale, les yeux rouges, une diarrhée, ou une éruption cutanée.

- **Restez chez vous et isolez-vous si vous avez des symptômes mineurs tels que la toux, des maux de tête, une légère fièvre, jusqu'à ce que vous ayez récupéré.** Appelez votre médecin ou une ligne d'assistance téléphonique pour obtenir des conseils. Demandez à quelqu'un de faire vos courses. Si vous devez quitter votre maison ou vivez avec quelqu'un, portez un masque médical pour éviter d'infecter les autres.
- **En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demandez immédiatement l'avis d'un médecin. Commencez par téléphoner, si vous le pouvez, et suivez les instructions des autorités sanitaires locales.**

**Tenez-vous au courant des dernières informations auprès de sources fiables, telles que l'OMS ou les autorités sanitaires de votre région ou votre pays.** Les autorités locales et nationales et les centres de santé publique sont les mieux placés pour donner des conseils sur ce que les gens de votre région doivent faire pour se protéger les uns les autres.

## Bibliographie

- [1] « 4806.pdf ». Consulté le: sept. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fip.org/file/4806>
- [2] J. Piret et G. Boivin, « Pandemics Throughout History », *Front. Microbiol.*, vol. 11, 2021, doi: 10.3389/fmicb.2020.631736.
- [3] A. Vabret, J. Dina, E. Brison, J. Brouard, et F. Freymuth, « Coronavirus humains (HCoV) », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 57, n° 2, p. 149- 160, mars 2009, doi: 10.1016/j.patbio.2008.02.018.
- [4] I. Mackay et K. Arden, « MERS coronavirus: Diagnostics, epidemiology and transmission », *Virology*, vol. 12, déc. 2015, doi: 10.1186/s12985-015-0439-5.
- [5] L. Plaçais et Q. Richier, « COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, n° 5, p. 308- 318, mai 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.004.
- [6] « WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard ». <https://covid19.who.int> (consulté le oct. 15, 2021).
- [7] « Algérie: Les derniers chiffres, graphiques et cartes sur l'évolution du coronavirus », *Reuters*. Consulté le: oct. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/algeria/>
- [8] É. J. L. Hardy et P. Flori, « Spécificités épidémiologiques de la COVID-19 en Afrique : préoccupation de santé publique actuelle ou future ? », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 79, n° 2, p. 216- 226, mars 2021, doi: 10.1016/j.pharma.2020.10.011.

## Bibliographie

---

- [9] I. Jamaï Amir, Z. Lebar, G. yahyaoui, et M. Mahmoud, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio*, vol. 31, n° 619, p. 15- 20, 2020, doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1.
- [10] « Coronavirus COVID-19 - symptômes, causes, traitements et prévention », VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html> (consulté le avr. 29, 2021).
- [11] V. A, D. J, B. E, B. J, et F. F, « [Human coronaviruses]. », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 57, n° 2, p. 149- 160, mai 2008, doi: 10.1016/j.patbio.2008.02.018.
- [12] « Virologie – COVID Reference ». [https://covidreference.com/virology\\_fr](https://covidreference.com/virology_fr) (consulté le mars 01, 2021).
- [13] A. Vabret, J. Dina, E. Brison, J. Brouard, et F. Freymuth, « Coronavirus humains (HCoV) », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 57, n° 2, p. 149- 160, mars 2009, doi: 10.1016/j.patbio.2008.02.018.
- [14] « Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it ». [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (consulté le mars 01, 2021).
- [15] I. Jamaï Amir, Z. Lebar, G. yahyaoui, et M. Mahmoud, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio*, vol. 31, n° 619, p. 15- 20, 2020, doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1.
- [16] A. G. Harrison, T. Lin, et P. Wang, « Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis », *Trends Immunol.*, vol. 41, n° 12, p. 1100- 1115, déc. 2020, doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.
- [17] « Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/> (consulté le mars 03, 2021).
- [18] V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier, « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, n° 6, p. 375- 389, juin 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.
- [19] B. Combadière, « Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2 », *médecine/sciences*, vol. 36, n° 10, Art. n° 10, oct. 2020, doi: 10.1051/medsci/2020168.
- [20] « Présentation clinique – COVID Reference ». [https://covidreference.com/clinical\\_fr](https://covidreference.com/clinical_fr) (consulté le mars 08, 2021).
- [21] P. Hofman et M.-C. Copin, « Les lésions histologiques pulmonaires associées à l'infection par le Sars-CoV-2 », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2021, n° 528, p. 30- 35, janv. 2021, doi: 10.1016/S1773-035X(20)30391-9.
- [22] L. Plaçais et Q. Richier, « COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie », *Rev. Med. Interne*, vol. 41, n° 5, p. 308- 318, mai 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.004.

## Bibliographie

---

- [23] S.-Y. Zhang *et al.*, « Clinical characteristics of different subtypes and risk factors for the severity of illness in patients with COVID-19 in Zhejiang, China », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, n° 1, p. 85, juill. 2020, doi: 10.1186/s40249-020-00710-6.
- [24] « Clinical Spectrum », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (consulté le févr. 24, 2021).
- [25] « SARS-CoV-2 Testing », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/sars-cov-2-testing/> (consulté le mars 19, 2021).
- [26] Y.-W. Tang, J. E. Schmitz, D. H. Persing, et C. W. Stratton, « Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 6, mai 2020, doi: 10.1128/JCM.00512-20.
- [27] L. Thabet *et al.*, « SARS-CoV-2 infection virological diagnosis », *Tunis. Med.*, vol. 98, p. 304- 308, avr. 2020.
- [28] M. J. Loeffelholz et Y.-W. Tang, « Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 747- 756, janv. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1745095.
- [29] L. Thabet *et al.*, « SARS-CoV-2 infection virological diagnosis », *Tunis. Med.*, vol. 98, p. 304- 308, avr. 2020.
- [30] J. P. Mathuria, R. Yadav, et Rajkumar, « Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods », *J. Infect. Public Health*, vol. 13, n° 7, p. 901 - 905, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.005.
- [31] J. P. Mathuria, R. Yadav, et Rajkumar, « Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods », *J. Infect. Public Health*, vol. 13, n° 7, p. 901 - 905, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.005.
- [32] I. Jamai Amir, Z. Lebar, G. yahyaoui, et M. Mahmoud, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio*, vol. 31, n° 619, p. 15 - 20, 2020, doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1.
- [33] N. S. Padhye, « Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19 », *medRxiv*, p. 2020.04.24.20078949, avr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.24.20078949.
- [34] É. Matusik, M. Ayadi, et N. Picard, « Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales », *Actual. Pharm.*, vol. 59, n° 599, p. 27 - 33, oct. 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.08.007.
- [35] « Therapeutic Management », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (consulté le mars 19, 2021).

## Bibliographie

---

- [36] « Antiviral Therapy », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/> (consulté le mars 20, 2021).
- [37] V. Carfora *et al.*, « Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 51, n° 3, p. 642- 648, avr. 2021, doi: 10.1007/s11239-020-02242-0.
- [38] L. Satre Buisson, « Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur », *Prat. En Anesth. Réanimation*, vol. 24, n° 4, p. 190- 195, sept. 2020, doi: 10.1016/j.pratan.2020.07.007.
- [39] « Antithrombotic Therapy », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/> (consulté le juill. 15, 2021).
- [40] « Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical... : Anesthesia & Analgesia », *LWW*.  
[https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2021/04000/Aspirin\\_Use\\_Is\\_Associated\\_With\\_Decreased.2.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2021/04000/Aspirin_Use_Is_Associated_With_Decreased.2.aspx) (consulté le août 02, 2021).
- [41] « Vitamin C », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-c/> (consulté le mars 29, 2021).
- [42] « Supplements », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/> (consulté le mars 29, 2021).
- [43] « Vitamin D », *COVID-19 Treatment Guidelines*.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-d/> (consulté le juill. 15, 2021).
- [44] E. K. Weir, T. Thenappan, M. Bhargava, et Y. Chen, « Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? », *Clin. Med.*, vol. 20, n° 4, p. e107- e108, juill. 2020, doi: 10.7861/clinmed.2020-0301.
- [45] A. R. Martineau *et al.*, « Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data », *BMJ*, vol. 356, p. i6583, févr. 2017, doi: 10.1136/bmj.i6583.
- [46] A. V. Skalny *et al.*, « Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID - 19 (Review) », *Int. J. Mol. Med.*, vol. 46, n° 1, p. 17- 26, juill. 2020, doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.
- [47] D. Koeckerling *et al.*, « Awake prone positioning in COVID-19 », *Thorax*, vol. 75, n° 10, p. 833- 834, oct. 2020, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215133.
- [48] « Vaccination anticovid-19 : foncez, chère Afrique! / Anticovid-19 vaccination: go for it, dear Africa! | Annales Africaines de Medecine », Consulté le: sept. 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/aamed/article/view/209323>

## Bibliographie

---

- [49] E. Blanchard, A. Ozier, C. Janssen, B. Wyplosz, et C. Andrejak, « Vaccination COVID en pneumologie. », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 38, n° 7, p. 780- 793, sept. 2021, doi: 10.1016/j.rmr.2021.07.003.
- [50] P. Steve, « Sortir de la pandémie de -COVID-19 grâce au vaccin à ARNm », 2021 7, n° 7, févr. 2021, Consulté le: sept. 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2021.08742>
- [51] A. de la santé publique du Canada, « Maladie à coronavirus (COVID-19) : Prévention et risques », *aem*, sept. 15, 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/prevention-risques.html> (consulté le mars 09, 2021).
- [52] M. Piccoli, T. Tannou, I. Hernandorena, et S. Koeberle, « Une approche éthique de la question du confinement des personnes âgées en contexte de pandémie COVID-19 : la prévention des fragilités face au risque de vulnérabilité », *Ethics Med. Public Health*, vol. 14, p. 100539, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jemep.2020.100539.
- [53] « Special Populations », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/> (consulté le avr. 09, 2021).
- [54] K. R. Woodworth, « Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020 », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2.
- [55] J. Allotey *et al.*, « Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 370, p. m3320, sept. 2020, doi: 10.1136/bmj.m3320.
- [56] R. Güner, İ. Hasanoğlu, et F. Aktaş, « COVID-19: Prevention and control measures in community », *Turk J Med Sci*, p. 7.
- [57] « Quelles sont les mesures préventives recommandées pour COVID-19 ? », *News-Medical.net*, juin 23, 2020. [https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Recommended-Preventative-Measures-for-COVID-19-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Recommended-Preventative-Measures-for-COVID-19-(French).aspx) (consulté le sept. 13, 2021).
- [58] « Quelles sont les mesures préventives recommandées pour COVID-19 ? », *News-Medical.net*, juin 23, 2020. [https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Recommended-Preventative-Measures-for-COVID-19-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Recommended-Preventative-Measures-for-COVID-19-(French).aspx) (consulté le mars 09, 2021).
- [59] B. Nussbaumer-Streit *et al.*, « Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 4, p. CD013574, avr. 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013574.
- [60] « Masson - Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 .pdf ».

## Bibliographie

---

## **Annexes**

## Annexe 01

- Dans le cadre de l'élaboration de notre mémoire de fin d'étude, on vous prie de répondre aux questions suivantes,

- profil de l'informateur :

Sexe	
Age	
Secteur	<input type="checkbox"/> Public <input type="checkbox"/> Privé
Post occupé	<input type="checkbox"/> pharmacien généraliste <input type="checkbox"/> pharmacien résident <input type="checkbox"/> pharmacien assistant <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalo-universitaire

Avez-vous été contaminé par COVID 19 ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui ; la date de la contamination :	/ /
Le test biologique utilisé :	<input type="checkbox"/> Test sérologique <input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> Test antigénique <input type="checkbox"/> Scanner thoracique
D'après vous, cette contamination est du quel origine :	<input type="checkbox"/> Professionnelle <input type="checkbox"/> extraprofessionnelle

Facteurs de risque (s) préexistant(s) :

Le facteur	Oui	non	Ne sait pas
Tabac			/
Grossesse	<input type="checkbox"/> 1 <sup>er</sup> trimestre <input type="checkbox"/> 2 <sup>ème</sup> trimestre		

	<input type="checkbox"/> 3 <sup>ème</sup> trimestre		
Obésité			
Diabète			
HTA			
Cancer			
VIH/ autre déficit immunitaire			
Maladie cardiaque			
Asthme (nécessitant un traitement)			
Maladie hépatique chronique			
Maladies hématologique chronique			
Maladie rénale chronique			
Anomalie/maladie neurologique chronique			
A reçu une greffe d'organe ou de moelle osseuse			
Autre affection préexistante			

- Evaluation des mesures de lutte anti-infectieuse en place dans l'officine/ service :
  - section dédié à la protection individuelle,
- mesures obligatoires :

QUESTIONS	OUI	NON	AUTRES REPONSES
Port du masque			
Le type du masque			<input type="checkbox"/> Masque chirurgicale <input type="checkbox"/> FFP2 <input type="checkbox"/> Masque en tissu
Port de la blouse			
Mesures barrières et d'hygiènes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Garder-vous une distance de plus de 1 m entre vous et le personnel et/ou le patient ?</li> <li>▪ Vous désinfectez vous les mains après chaque échange (ordonnance, facture, argent,...) avec les patients ou personne externe ?</li> </ul>			

<p>* Vous désinfectez-vous les mains avant de sortir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ arrivé(e) chez vous, gardez-vous vos chaussures ainsi que vos objets personnels dans un espace isolé jusqu'au lendemain ?</li> <li>▪ vous l'avez-vous les mains directement, avant tout contact avec vos proches ?</li> <li>▪ nettoyez-vous votre téléphone ou lunettes avec un produit désinfectant ?</li> </ul>			
---	--	--	--

\*Mesures non obligatoires :

Questions	oui	non	Autres réponses
Port de lunette de protection			
Port de sur blouse			
Port des gants			
Port d'écran facial			

- section lié à l'organisation de l'officine :

Questions	oui	non	Autres réponses
La gestion de flux			
La Mis en disposition du gel hydro alcoolique			
Mesures de désinfection de l'officine			
Est-ce que le pharmacien titulaire fait une mise à jour pour l'application correcte des directives nationales ?			

**Annexe 02 : prélèvements naso-pharyngé et oro-pharyngé :**



**Annexe 03** : l'équipement de RT-PCR :



**Annexe 04** : test antigénique naso-pharyngé pour la détection du SARS-Cov 2 :





## Résumé

**Introduction :** Au jour d'aujourd'hui, de nombreux pharmaciens dans le monde se trouvent en première ligne dans la prise en charge des patients atteints du COVID-19 et sont, de ce fait, exposés à d'éventuelles contaminations. Les objectifs de cette étude étaient évaluer la fréquence de la contamination par le SARS-COV2 des pharmaciens d'officine et ceux qui exercent au niveau publique (CHU Tlemcen) et de les sensibiliser sur la prévention de ce risque infectieux.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée à Tlemcen entre janvier et septembre 2021 sur les pharmaciens exposés au cours de leur activité professionnelle au SARS-COV2 au moyen d'un questionnaire anonyme distribué main à main auprès des pharmaciens en plus d'une version électronique mise en ligne.

**Résultats :** Le questionnaire a concerné 75 participants issus de la wilaya du Tlemcen .les formulaires inclus, 24 pharmaciens généralistes, 14 résidents, 14 assistants, 11 pharmaciens hospitalo-universitaires dans le secteur public au niveau du CHU Tlemcen et 12 pharmaciens d'officine. L'âge moyen est de  $35,64 \pm 8,14$  ans. Un taux assez important de pharmaciens a été contaminé avec un pourcentage de 41%. Interrogés sur l'origine de leur contamination, 64,52% ont répondu qu'elle s'est produite dans le cadre du travail.

Les pharmaciens étatiques étaient les plus touchés avec un taux de 60% dont les généralistes étaient les plus contaminés avec un pourcentage de 51.7% ; Les plus jeunes étaient les plus touchés avec un taux qui est de 70 % avec une prédominance féminine.

**Conclusion :** Cette étude a pu donner une appréciation à l'ensemble des pharmaciens quant à leur exposition au COVID-19.une l'enquête plus approfondies avec une population plus élargie serait nécessaire pour avoir des résultats plus pointus dans l'avenir.

Les mots clés : COVID-19, les pharmaciens, contamination.

## Abstract:

**Introduction:** Today, many pharmacists around the world are on the front lines of managing COVID-19 patients and are therefore exposed to potential contamination. The objectives of this study were to assess the frequency of SARS-COV2 contamination in pharmacists and those who practice at the public level (CHU Tlemcen) and raise awareness of the prevention of this infectious risk.

**Methods:** This is a cross-sectional descriptive study conducted at Tlemcen between January and September 2021 on pharmacists exposed during their professional activity to SARS-COV2 using an anonymous questionnaire distributed by hand to 65 pharmacists in addition to an online electronic version for the remaining 10 responders.

**Results:** The questionnaire involved 75 participants from the Tlemcen wilaya. The forms included, 24 general pharmacists, 14 residents, 14 assistants, 11 public sector hospitalo-university pharmacists at Tlemcen Hospital and 12 dispensing pharmacists. The average age is 35,  $64 \pm 8, 14$  years. A fairly high rate of pharmacists has been contaminated with a 41%.when asked about the origin of their contamination, 64.52% of which generalists were the most affected with a percentage of 51.7%;they were most affected with a rate that is 70% with a female predominance.

**Conclusion:** This study was able to give all pharmacists an appreciation of their exposure to COVID-19.A more in-depth survey with a larger population would be necessary to have more accurate results in the future.

**Keywords :** COVID-19, pharmacists, contamination.

## ملخص

**مقدمة:** من يوم إلى آخر، أصبح العديد من الصيادلة حول العالم في الخطوط الأمامية للتكفل بالحالات المصابة بفيروس كورونا المستجد، مما يعرضهم بشكل كبير لخطر الإصابة بالعدوى. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم معدل إصابة الصيادلة الخواص وصيادلة القطاع الحكومي على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي بتلمسان وزيادة الوعي بالوقاية من هذا الخطر المعدي.

**الأساليب:** هذه دراسة وصفية محدودة الزمن أجريت في تلمسان ما بين يناير وسبتمبر 2021 على الصيادلة المعرضين أثناء نشاطهم المهني لفيروس كورونا المستجد. باستخدام استبيان تم توزيعه يدويا على 65 صيدلي بالإضافة لنسخة الكترونية للعشرة الباقون.

**النتائج:** شارك في الاستبيان 75 شخصا وشملت الاستمارات 24 صيدليا عاما، 14 مقيما، 14 مساعدا و 11 صيدلانيا استشفائيا بالجامعة و 12 صيدلانيا موزعا. متوسط العمر  $35.64 \pm 8.14$  سنة. فيما يخص الإصابة بالوباء، بلغت نسبة الإصابة 41% بالمئة حيث أجابوا ان مصدر إصابتكم كان محيط العمل بنسبة 64.52% بالمئة. كان الصيادلة الحكوميون هم الأكثر تضررا ، يعد العامون الأكثر إصابة ب51.7% بالمئة مع هيمنة الإناث. تعد فئة الشباب الأكثر تضررا بنسبة 71% بالمئة. أغلبية

**الحوصلة:** هذه الدراسة مكنتنا من إعطاء تقدير لتعرض الصيادلة لخطر الإصابة بوباء الكورونا المستجد، من أجل الحصول على نتائج أكثر دقة يجب القيام بإستقصاء أكثر تعمقا ويشمل فئة اكبر من الصيادلة.

**الكلمات المفتاحية:** الكوفيد، الصيادلة، عدوى.