

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur

Et de la recherche scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID



كلية الطب

Faculté de médecine

Mémoire de projet de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Docteur
en Médecine :

**SYNDROME CORONARIEN AIGU ET COVID-
19**

Par:

- CHOAIB SOUMIA

- KHOLKHAL MERIEM IMANE

Encadré par :

PR : MOUSSAOUI FETHI

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021-2022

Dédicaces

À ALLAH

*En tout premier lieu, nous remercions Allah, le tout puissant, de nous avoir fait ce que nous sommes aujourd'hui, de nous avoir donné la force, la volonté et le courage pour réussir toutes nos années scolaires primaire, secondaire, et universitaire, et pour l'achèvement de ce travail avec persévérance.
Alhamdulillah.*

A Nos Très Chers Parents.

Aucune expression, aucune dédicace ne pourrait exprimer nos meilleures reconnaissances.

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que nous portons pour vous.

Vous avez guidé nos premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

Vous nous avez entourés d'une grande affection, et vous avez été toujours pour nous un grand support dans nos moments les plus difficiles.

Vous nous avez apporté toute la tendresse et l'affection dont nous avons eu besoin. Vous avez veillé sur notre éducation avec le plus grand soin. Vous êtes pour nous l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

Nous espérons réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute notre vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

A travers ce modeste travail, nous vous remercions et prions dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que nous puissions vous combler à notre tour.

A nos chers frères et sœurs

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que nous vous portons et de l'attachement qui nous unit.

Nous vous dédions ce travail en vous souhaitons une vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite. Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A l'âme de nos grands-parents,

Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

Que Dieu le miséricordieux vous accueille dans son éternel paradis.

A tous nos amis et collègues,

En témoignage de toute l'affection et de l'attachement qui nous unit

Nous vous remercions pour votre amour, votre agréable compagnie, votre soutien, encouragement et votre générosité.

Nous vous dédions ce travail en l'expression des sentiments profonds que nous vous portons, et nous espérons que notre amitié va durer pendant de longues années.

Remerciements

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur MOUSSAOUI FETHI

Professeur de cardiologie

Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre suivi tout au long de l'élaboration de ce travail, votre encadrement, votre orientation, qui nous ont permis d'avoir une approche objective de notre projet de thèse

Nous avons apprécié votre gentillesse et nous vous remercions pour vos efforts inlassables

Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de notre profonde reconnaissance, de notre grand respect et de nos sincères remerciements.

Sommaire

SOMMAIRE	I
LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES FIGURES	IV
INTRODUCTION	1
RAPPEL SUR LA COVID-19	4
A. AGENT PATHOGENE	5
1- Historique :	5
2- Classification et taxonomie :	7
3- Structure du virus :	8
4- Génome du virus :	10
5- Propriétés physico-chimiques du virus :	11
6- Cycle de Réplication du virus :	13
B. EPIDEMIOLOGIE :.....	16
1- Réservoir du virus :.....	16
2- Les modes de transmission :.....	16
a- Transmission par gouttelettes et aérosols :	16
b- Transmission indirecte :.....	18
c- Autres voies de transmissions :.....	19
3- Facteurs favorisants :	20
4- Donnés épidémiologiques.....	23
a- Donnés épidémiologiques dans le monde :.....	23
b- Donnés épidémiologique en Algérie.....	24
PHYSIOPATHOLOGIE	26
1- Action directe du virus sur la cellule hôte	27
2- Réponse immunitaire antivirale.....	28
a- Réponse immunitaire antivirale immédiate	28
i. Mécanismes de la réponse immunitaire immédiate	28
ii. Mécanismes d'échappement du virus au système immunitaire	29
b- Mécanismes de la réponse immunitaire amplifiée à la 2ème phase d'infection	30
i. Orage cytokinique	30
ii. Epuisement lymphocytaire et lymphopénie	31
iii. Réponse humorale	32
DG DE LA COVID-19	33
1- Phases d'évolution	34
a- Phase d'incubation.....	35
b- Phase symptomatique.....	35

Sommaire

c-	Phase de complications	35
2-	Tableau clinique	36
a-	Manifestations respiratoires	36
b-	Manifestations digestives	37
c-	Manifestations cardiovasculaires	37
d-	Manifestations neurologiques	38
e-	Manifestations ophtalmologiques	39
f-	Manifestations rénales	39
g-	Manifestations dermatologiques	40
3-	DIAGNOSTIC biologique.....	41
a-	Diagnostic biologique non spécifique :.....	41
i.	Bilan hématologique	41
ii.	Bilan biochimique	41
b-	Diagnostic biologique spécifique :.....	42
i.	Phase pré-analytique	42
ii.	Phase analytique	43
4-	Diagnostic Radiologique	48
a-	Tomodensitométrie thoracique	48
b-	Radiographie thoracique	50
c-	Echographie thoracique	50

Liste des tableaux

TABLEAU 1: INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUES QUOTIDIENS EN DATE DU 05 DECEMBRE 2021 EN ALGERIE [184]. 25

Liste des figures

FIGURE 1 : CHRONOLOGIE DE LA PANDEMIE MONDIALE DE LA COVID-19 [8].	6
FIGURE 2: CLASSIFICATION DES CORONAVIRUS HUMAINS [13].	7
FIGURE 3 : STRUCTURE DU SARS-CoV-2 [18]	8
FIGURE 4 : GENOMES DU SARS-CoV, DU MERS-CoV ET DU SARS-CoV-2 [23].	9
FIGURE 5 : ORGANISATION DU GENOME DU SARS-CoV-2 ET DE SES PROTEINES CODEES [39].	11
FIGURE 6 : COMPARAISON ENTRE LE VIRUS SARS-CoV-2 ET LE VIRUS SARS-CoV-1 POUR LEUR PERSISTANCE, LES PREDICTIONS DE DIMINUTION DE TITRES INFECTIEUX ET LE TEMPS DE DEMI-VIE DE L'INFECTIOSITE SUR DIFFERENTS TYPES DE SURFACE [41].	12
FIGURE 7 : CYCLE DE MULTIPLICATION DU VIRUS SARS-CoV2.	15
FIGURE 8 : TRANSMISSION PAR GOUTTELETTES ET AEROSOLS [56].	17
FIGURE 9: STABILITE DU SARS-CoV-1 ET SARS-CoV-2 SUR LES SURFACES INANIMEES [61].	19
FIGURE 10 : MODES DE TRANSMISSION INTERHUMAINE PROBABLES DU SARS-CoV-2 [64].	20
FIGURE 11: MECANISMES D'ECHAPPEMENT DU SARS-CoV-2 ET DU MERS-CoV A LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE.	30
FIGURE 12 : MECANISMES SUSPECTEES DE LA REACTION IMMUNITAIRE DANS L'INFECTION PAR LE SARS-CoV-2.	31
FIGURE 13 : CHRONOLOGIE DES 41 PREMIERS CAS DE COVID-19 HOSPITALISES A WUHAN [108].	34
FIGURE 14 : LESIONS HISTOLOGIQUES RENALES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE COVID-19 SUR BASE DE 145 BIOPSIES [136]	40
FIGURE 15 : CINETIQUE DES MARQUEURS MOLECULAIRES ET SEROLOGIQUES EN FONCTION DU STADE DE L'INFECTION [150].	44
FIGURE 16 : DIFFERENTS TYPES DE TESTS SEROLOGIQUES [154].	46
FIGURE 17 : EXEMPLE DE TEST RAPIDE ANTIGENIQUE [162].	48
FIGURE 18 : ALGORITHME POUR IMAGERIE THORACIQUE DESTINE A LA PRESENTATION INITIALE D'UN PATIENT ATTEINT OU SUSPECT DE COVID-19 [166].	49
FIGURE 19 : PRESENTATION SCANOGRAPHIQUE TYPIQUE DE COVID-19 CHEZ UN HOMME DE 35 ANS. TDM THORACIQUE SANS INJECTION EN COUPES AXIALES (A, B, C), CORONALE (D) ET SAGITTALE (E). PLAGES DEVERRE DEPOLI (FLECHES) BILATERALES, SOUS-PLEURALES ET A PREDOMINANCE POSTERIEURE [165].	50

Liste des figures

FIGURE 20 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE MONTRANT DES OPACITES PERIPHERIQUES (FLECHES) BILATERALES PREDOMINANT DANS LES LOBES INFERIEURS AVEC ABSENCE DE LIQUIDE PLEURAL [169].	51
--	----

Etude Théorique

Introduction

L'infection par le SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), nommée la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), est une maladie infectieuse apparue en décembre 2019 à Wuhan, Province du Hubei, en Chine, elle est due à un coronavirus appartenant à la famille des coronaviridae, ordre nitroviral et au sous-groupe des bêta-coronavirus, c'est un virus à ARN, dont la transmission est principalement respiratoire par gouttelettes, il atteint principalement le poumon, mais aussi le cœur, le rein, et d'autres organes exprimant le récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) [3].

Ce nouveau coronavirus est étroitement lié au SARS-CoV décrit précédemment, identifiées lors de l'écllosion de 2002-2003. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment déclaré le SARS-CoV-2 en cours en tant que pandémie.

Alors que le nombre d'infections confirmées et de décès continue d'augmenter chaque jour, il était essentiel d'approfondir notre compréhension des modes de transmission du virus et de son épidémiologie, sa composition, son évolution génomique, sa cartographie transcriptomique ainsi que les interactions virus-protéines humaines.

Ces informations sont nécessaires d'urgence pour l'identification des cibles thérapeutiques pour l'intervention et le développement de vaccins, en plus d'éclairer les politiques de prévention et les décisions de soins aux patients.

La COVID-19 a un tropisme principalement respiratoire, mais il peut avoir un impact important sur le système cardio-vasculaire qui exprime le récepteur ACE2 (récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2) à sa surface permettant ainsi la pénétration du virus en intracellulaire³.

Les maladies cardiovasculaires préexistantes peuvent prédisposer à une infection COVID-19 ou l'aggraver. Ainsi les conséquences de l'infection sont d'autant plus importantes qu'il existe des comorbidités cardiovasculaires chez le malade [1].

Les traitements utilisés pour la COVID-19 peuvent avoir des effets indésirables cardio-vasculaires potentiellement graves surtout à la phase aiguë nécessitant une surveillance rapprochée importante, ainsi les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires auront plus de risque à développer ses effets indésirables [2].

Des effets cardiovasculaires chroniques passant par une perturbation du métabolisme lipidique sont également des conséquences connues des coronavirus.

Notre travail a pour objectif de faire le point sur le virus à l'origine de la COVID-19 selon les informations disponibles, de déterminer les complications cardio-vasculaires de la COVID-19, ainsi que l'interaction entre les thérapies utilisées dans la COVID-19 est le système cardio-vasculaire.

Les principales manifestations cliniques sont le syndrome respiratoire aigu sévère : fièvre, myalgie, anorexie et les symptômes respiratoires tels que l'essoufflement et la toux sèche.

Cependant, Il convient de mentionner qu'une des manifestations non respiratoires mais aussi vitales chez ces patients est la maladie cardiovasculaire qui joue directement ou indirectement un rôle significatif dans la morbidité et la mortalité.

Les lésions cardiovasculaires chez ces patients comprennent la myocardite, le syndrome coronarien aigu (SCA), l'arythmie, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies thromboemboliques veineuses [4].

L'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) est la composante la plus importante du SCA pendant la pandémie de COVID-19, et plus récemment, il a été signalé dans des rapports comme une manifestation inaugurale chez ces patients atteints de COVID-19 ou comme complication évolutive.

Rappel sur la covid-19

A. Agent pathogène

1- Historique :

Les coronavirus sont une grande famille de virus qui infectent à la fois l'humain et l'animal comme les mammifères et les oiseaux, provoquant des épidémies saisonnières et des pandémies. Les premiers coronavirus ont été retrouvés chez les animaux et l'appellation coronavirus n'est apparue que plus tard dans le premier rapport du Comité international de taxonomie des virus en 1971 (ICTV) : description du coronavirus chez le poulet en 1934, le porc en 1946 et la souris en 1949 [5].

Les premiers coronavirus humains ont été découverts par isolement de sécrétions respiratoires de personnes infectées en 1960. Les souches 229 E ; B814 ; OC43 ; OC48 ; 692 étaient les premiers isolats de coronavirus humains, et seulement deux d'entre eux ont été adaptés à des cultures cellulaires et sont restés les deux seules souches prototypes des coronavirus humains (HCoV) pendant plus de 40 ans [5].

En mars 2003, la première pandémie infectieuse du 21ème siècle a eu lieu dans la province de Guangdong Sud de la Chine, comme agent responsable a été identifié le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV-1. Ce virus a provoqué un grand intérêt parmi les chercheurs par sa symptomatologie qui se caractérise généralement au début par une fièvre élevée, des symptômes respiratoires légers, et évoluant rapidement vers une pneumonie en quelques jours. Le SARS-CoV-1 a infecté 8437 individus et causé 813 décès dans le monde représentant ainsi la première pandémie bien documentée de ce siècle [6].

En 2004, deux autres coronavirus infectant l'homme ont été identifiés au Pays-Bas (HCoV NL63) puis à Hong Kong en 2005 (HCoV HKU1) [5].

L'apparition du sixième coronavirus humain, coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient MERS-CoV, en Arabie Saoudite en septembre 2012 (Middle East Respiratory Syndrome Related Coronavirus), confirme le potentiel élevé d'émergence des coronavirus. À ce jour, le MERS-CoV a infecté 2502 personnes avec 861 décès, avec un taux de létalité qui dépasse 34,4% [7].

Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus capable d'infecter l'être humain. Il a fait son apparition pour la première fois en Chine fin décembre 2019. Plus tard, en raison de sa

Partie Théorique

propagation mondiale rapide, l'infection par le SARS-CoV-2 a été nommée «la première pandémie du 21e siècle» par l'OMS [8].

La figure 1a ci-dessous montre la chronologie de l'infection par le SARS-CoV-2 ; les événements importants liés au nombre de cas et de décès dans le monde. La figure 1b représente une carte de la répartition mondiale et l'incidence des cas de COVID-19 signalés dans chaque pays [8].

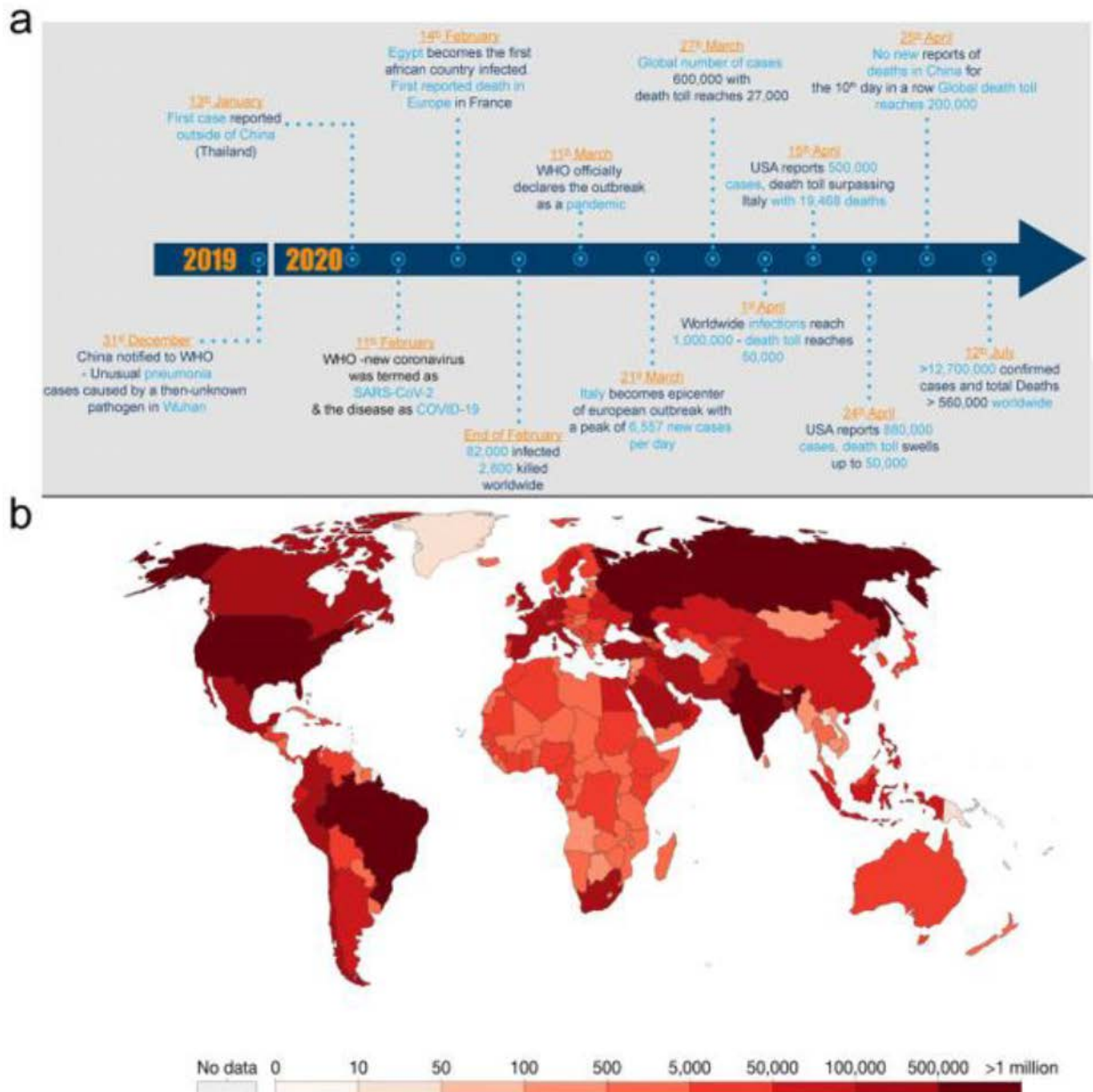


Figure 1 : Chronologie de la pandémie mondiale de la COVID-19 [8].

2- Classification et taxonomie :

Depuis une vingtaine d'années, la taxonomie des coronavirus a été revue plusieurs fois par l'ICTV. Au départ, la classification était basée sur des réactivités sérologiques (croisées) à la protéine de pointe virale "protéine Strike", mais est actuellement basée sur des analyses de séquences comparatives des gènes et des protéines conservés, y compris la phylogénie, la synthèse et le contenu des gènes partagés. Le choix des protéines et les méthodes utilisées pour analyser ont progressivement évolué depuis le début de ce siècle [9].

Les coronavirus (CoV) sont classés dans l'ordre des Nidovirales, la famille des Coronaviridae et la sous-famille des Orthocoronavirinae (Fig 2). Sur la base de critères génétiques et antigéniques, les CoV ont été organisés en quatre genres : Alphacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) et Deltacoronavirus (δ -CoV) [10,11].

Pour le SARS-CoV-2, le séquençage de nouvelle génération montre une homologie de 79 % avec le SARS-CoV et de 50 % avec le MERS-CoV. L'analyse phylogénétique a placé le SARS-CoV-2 dans le sous-genre Sarbecovirus du genre Betacoronavirus [12].

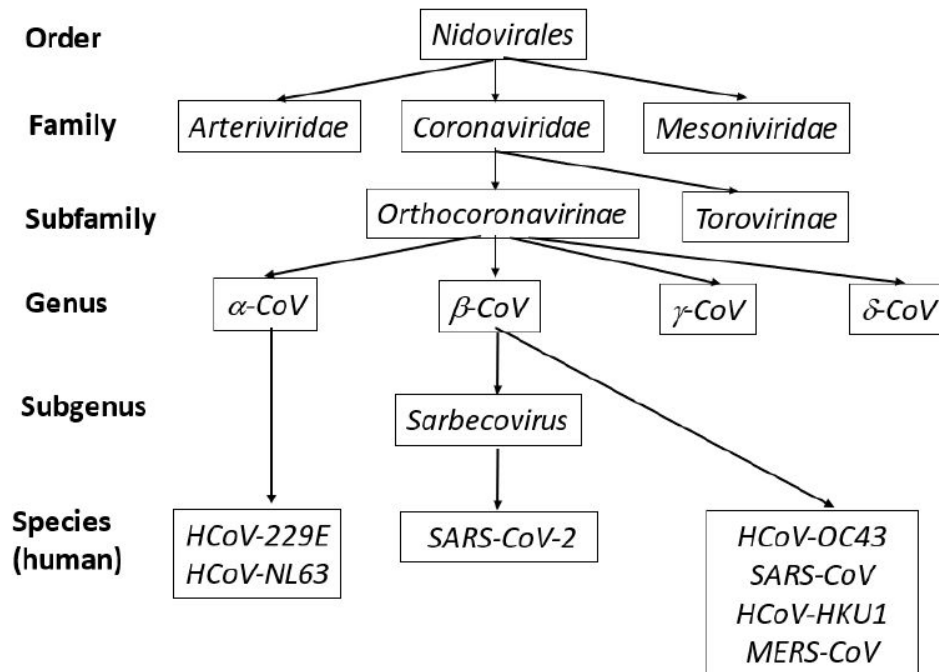


Figure 2: Classification des coronavirus humains [13].

3- Structure du virus :

Les CoV sont de forme sphérique et ont un diamètre d'environ 125 nm [14,15]. Avec un génome de 26 à 32 kilobases (kb) de long, les CoV ont le plus grand des génomes de virus à ARN. Des pointes en forme de massue émergent de la surface du virus, donnant l'apparence d'une couronne solaire, d'où le nom de coronavirus. À l'intérieur de l'enveloppe se trouve la nucléocapside à symétrie hélicoïdale, ce qui n'est pas courant chez les virus à ARN de polarité positive.

L'organisation du génome du coronavirus est 5'-leader-UTR- réplicase-S (Spike)-E (Enveloppe)-M (Membrane)-N (Nucléocapside)-3'UTR-poly (A) queue avec des gènes accessoires intercalés dans les gènes de structure à l'extrémité 3' du génome (fig 3).

Les quatre protéines structurales sont requises par la plupart des CoV pour produire une particule virale structurellement complète [15,16], ce qui suggère que certains CoV peuvent coder des protéines supplémentaires avec des fonctions compensatoires qui se chevauchent [17]. Alors que chacune de ces protéines majeures joue un rôle primaire dans la structure de la particule virale, elles sont également impliquées dans d'autres aspects du cycle de réplication.

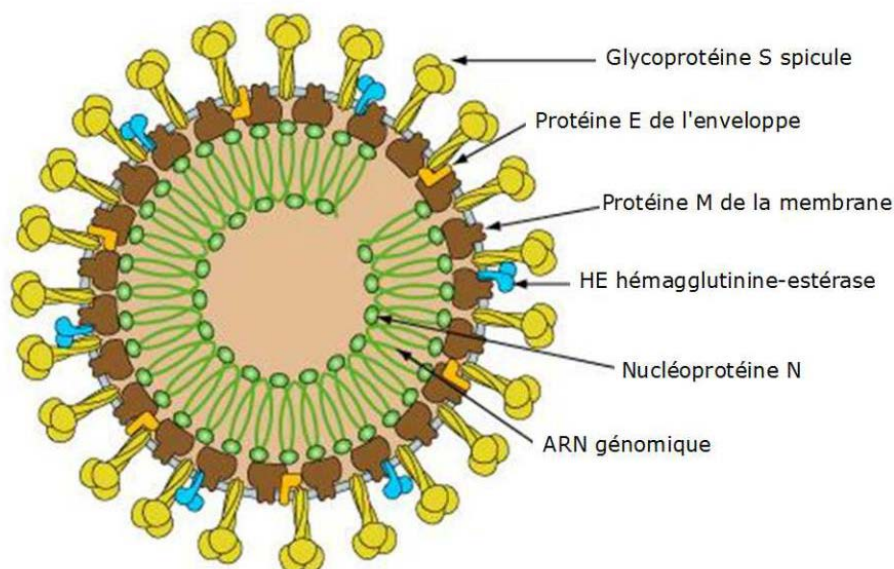


Figure 3 : Structure du SARS-CoV-2 [18]

La protéine S (~150 kDa) sert de médiateur pour l'attachement du virus aux récepteurs de la surface de la cellule hôte, ce qui entraîne la fusion et l'entrée ultérieure du virus [19,20].

Dans certains CoV, la protéine S sert également de médiateur à la fusion cellulaire entre les cellules infectées et les cellules adjacentes non infectées, ce qui entraîne la formation de cellules géantes multinucléées.

Cette stratégie permet la propagation directe du virus entre les cellules tout en évitant les anticorps neutralisant le virus [21,22].

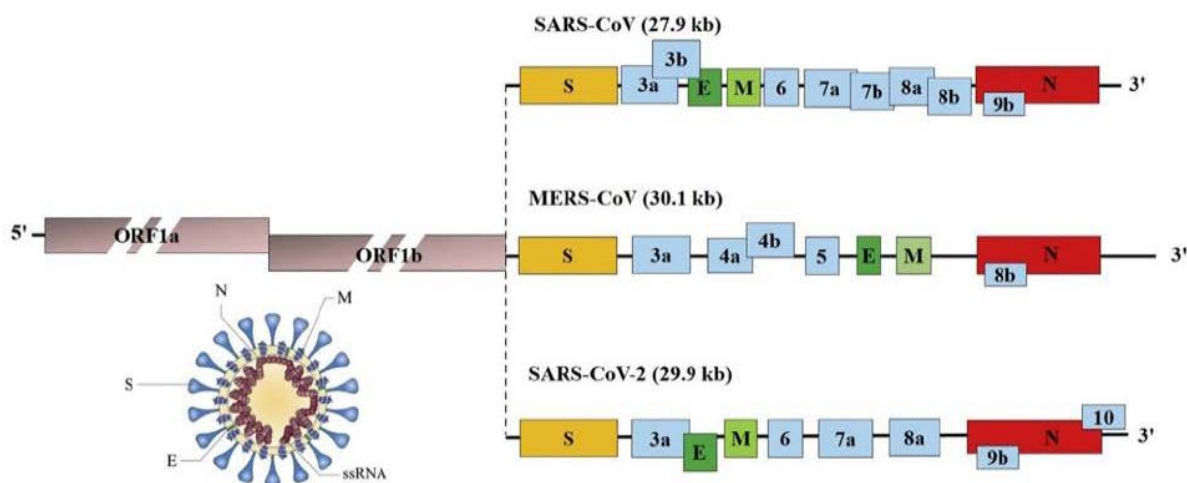


Figure 4 : Génomes du SARS-CoV, du MERS-CoV et du SARS-CoV-2 [23].

La protéine S utilise une séquence signal N-terminale pour accéder au réticulum endoplasmique (RE) et est fortement glycosylée à l'azote. Les homotrimeres de la protéine S codés par le virus constituent la structure distinctive en forme de spike [24,25].

Cette glycoprotéine trimère S est une protéine de fusion de classe I qui assure la médiation de l'attachement au récepteur de l'hôte [26]. Dans la plupart des coronavirus, S est clivée par une protéase de type furine de la cellule hôte en deux polypeptides distincts, à savoir S1 et S2 [27,28]. S1 constitue le grand domaine de liaison au récepteur de la protéine S et S2 forme la tige de l'épi [29].

La protéine M (~25-30 kDa) avec trois domaines transmembranaires [30] est la protéine structurale la plus abondante et définit la forme de l'enveloppe virale [31]. Elle possède un petit ectodomaine glycosylé N-terminal et un endodomaine C-terminal beaucoup plus grand qui s'étend de 6 à 8 nm à l'intérieur de la particule virale [32]. Des études ont montré que la protéine M existe sous forme de dimère et peut adopter deux conformations différentes lui permettant de favoriser la courbure de la membrane ainsi que de se lier à la nucléocapside. L'interaction de S avec la protéine M est nécessaire pour la rétention de S dans le

compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC)/complexe de Golgi et son incorporation dans les nouveaux virions, mais n'est pas nécessaire pour le processus d'assemblage [33]. La liaison de M à la protéine N stabilise la nucléocapside (complexe protéine N-ARN), ainsi que le noyau interne des virions, et, en fin de compte, contribue à compléter l'assemblage viral [34].

Ensemble, les protéines M et E constituent l'enveloppe virale et leur interaction est suffisante pour la production et la libération des particules de type viral (VLP) [35]. La protéine E (~8-12 kDa) est la plus petite des protéines structurales majeures. Cette protéine transmembranaire possède un ectodomaine N-terminal et un endodomaine C-terminal ayant une activité de canal ionique. Au cours du cycle de réplication, E est abondamment exprimée à l'intérieur de la cellule infectée, mais seule une petite partie est incorporée dans l'enveloppe du virus. La majorité de la protéine participe à l'assemblage et au bourgeonnement du virus [36]. Il a été démontré que les CoV recombinants dépourvus de E présentaient des titres viraux considérablement réduits, une maturation virale paralysée ou produisaient une descendance incompetente, ce qui démontre l'importance de la protéine E dans la production et la maturation du virus [37].

La protéine N est la seule qui se lie au génome ARN. Cette protéine est composée de deux domaines distincts, un domaine N-terminal (NTD) et un domaine C-terminal (CTD). Il a été suggéré que la liaison optimale de l'ARN nécessite la contribution de ces deux domaines [33].

4- Génome du virus :

Le SARS-CoV-2 contient la plus grande taille de génome parmi tous les virus à ARN allant de 26,4 à 31,7 kb.

Le génome comporte 14 trames de lecture (Open Reading Frame (ORF)) qui codent pour 27 protéines. Une partie de ce génome codent pour un gène réplicase composé d'orf1a et orf1b se traduisant ensuite en deux polyprotéines. Ces dernières sont clivées en seize protéines essentielles à la réplication virale (NSP1-NSP16) [38].

L'autre partie du génome code principalement pour les protéines S, HE, M, E, et N. (Fig 5) Comme la plupart des coronavirus, le SARS-CoV-2 se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules épithéliales à travers la sous-unité S1, puis fusionne les membranes virales avec les cellules de l'hôte à travers la sous-unité S2 [38].

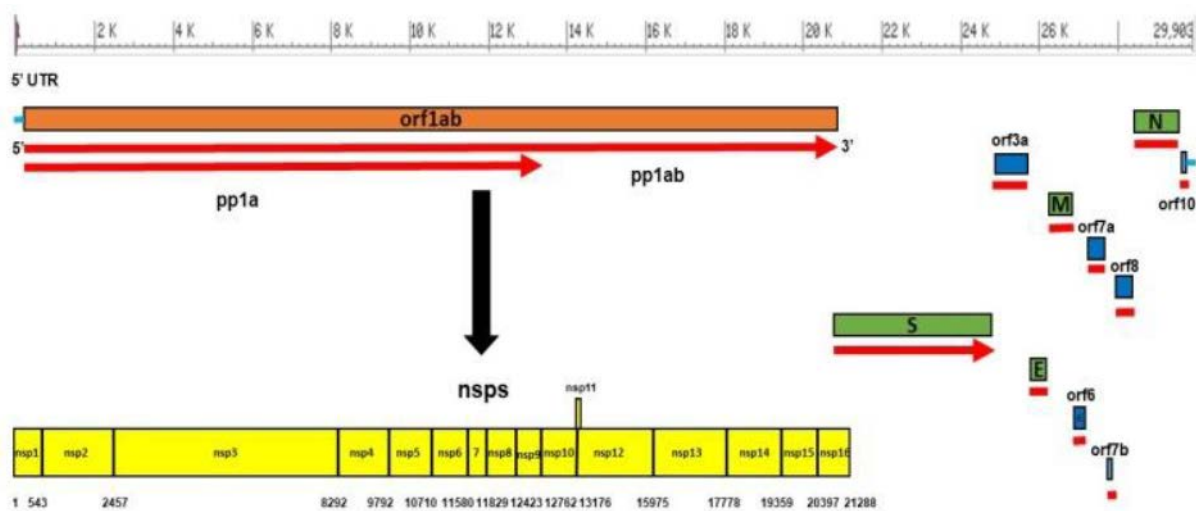


Figure 5 : Organisation du génome du SARS-CoV-2 et de ses protéines codées [39].

5- Propriétés physico-chimiques du virus :

La stabilité de plusieurs coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV, TGEV, MHV) a été testée expérimentalement sur 13 surfaces différentes. Les résultats montrent que les coronavirus testés peuvent rester infectieux sur ces surfaces entre deux heures et six jours, et pour une durée plus courte si la température ambiante approche les 30°C. Cette même étude montre que ces coronavirus restent viables jusqu'à cinq jours après leur pulvérisation sur de l'acier inoxydable, du verre ou de la céramique, de deux à six jours sur le plastique, de quelques heures sur le latex et l'aluminium [40].

Une autre étude [41] a comparé le virus SARS-CoV-2 et le virus SARS-CoV-1 pour leur persistance sur différents types de surface (figure 6). Le titre viral est fortement réduit après 72 heures sur le plastique, et après 48 heures sur l'acier inoxydable. Les demi-vies médianes d'élimination du SARS-CoV-2 sont d'environ 5,6 heures sur l'inox et de 6,8 heures sur le plastique. Sur le carton, aucune persistance n'a été détectée après 24 heures, et sur le cuivre, après 4 heures.

La même étude [41] montre aussi que le SARS-CoV-2 reste viable et infectieux dans les aérosols jusqu'à 3 heures : cet aspect doit être pris en compte en laboratoire en cas d'incident de manipulation ayant généré un aérosol ou en cas d'incident survenant lors de la centrifugation d'échantillons à risque élevé. Enfin les auteurs concluent à une absence de différence de persistance environnementale entre les deux virus testés.

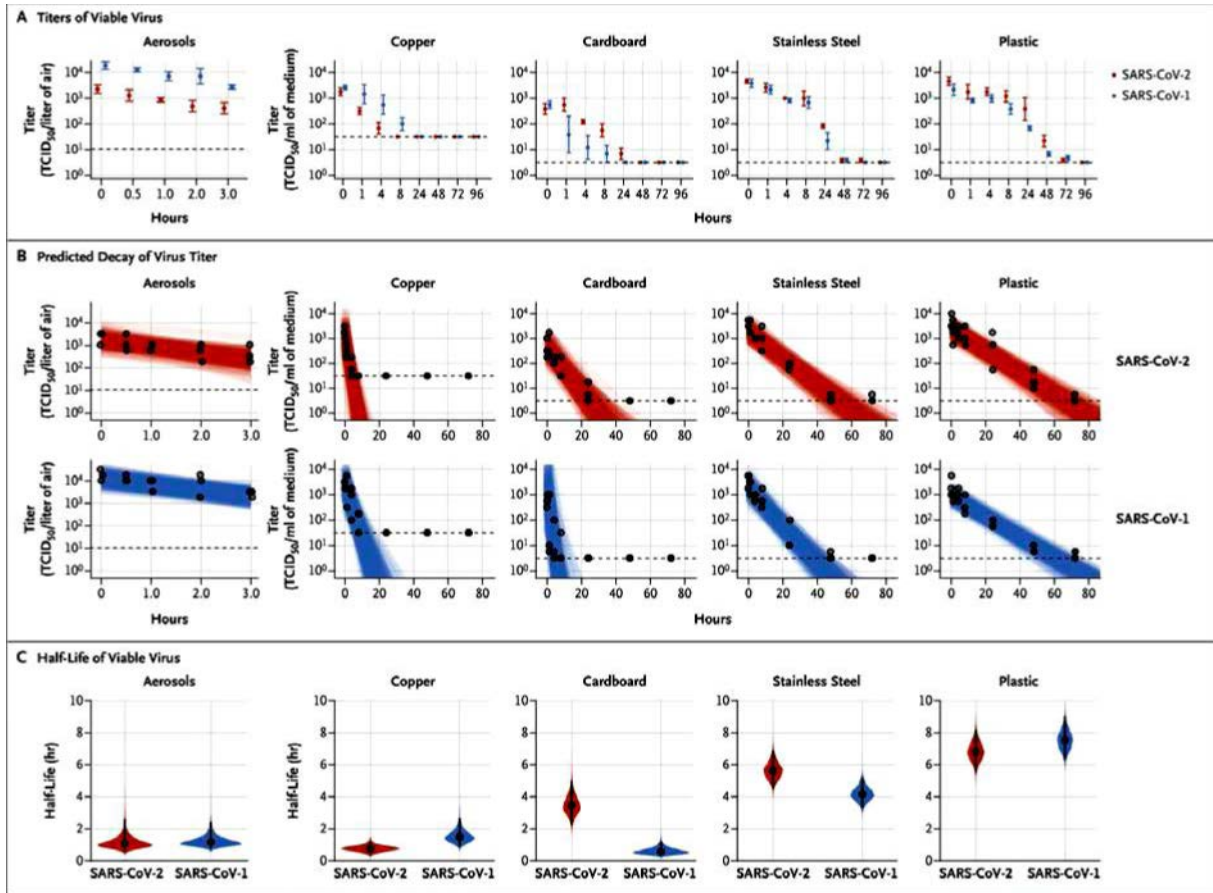


Figure 6 : Comparaison entre le virus SARS-CoV-2 et le virus SARS-CoV-1 pour leur persistance, les prédictions de diminution de titres infectieux et le temps de demi-vie de l’infectiosité sur différents types de surface [41].

Ces études soulignent donc une persistance du SARS-CoV-2 sur différentes surfaces et révèlent que le plastique et l’acier inoxydable offrent une plus grande stabilité au virus. Alors il sera nécessaire de réaliser des études complémentaires pour caractériser le pouvoir infectant des particules virales persistantes compte tenu de la diminution importante de la charge virale.

Il a été montré que la persistance du virus sur différentes surfaces ne résiste pas à un nettoyage classique. En effet, les coronavirus humains tels que les SARS-CoV ou MERS-CoV peuvent être efficacement inactivés par des procédures de désinfection des surfaces avec des solutions titrant 62-71 % d’éthanol, 0,5 % de peroxyde d’hydrogène ou 0,1 % d’hypochlorite de sodium avec un temps de contact minimum de 1 minute [40]. En revanche le SARS-CoV-2 est résistant aux pH compris entre 3 et 10 et stable à 4°C pendant au moins 14 jours mais il est inactivé en 5 minutes par la chaleur à 70°C [42].

6- Cycle de Réplication du virus :

Le cycle de réplication du virus Sars-CoV-2 dans la cellule hôte comprend les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce, immédiate et tardive. Cette synthèse va permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux. Une lyse de la cellule respiratoire infectée par le virus se déroule en même temps de la libération des virions.

La pénétration du virus dans la cellule est assurée par son attachement spécifique au récepteur ACE2 de la cellule hôte suite à une interaction de haute affinité entre la protéine Spike du Sars-CoV2 et l'ACE2, ce dernier est une métalloprotéase dont la fonction première est la conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-7.

En effet, la protéine Spike est composée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 assure la liaison du virus au récepteur ACE2 de la cellule hôte et la sous-unité S2 permet la jonction de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire [43,44] (figure 7).

Chez le virus SARS-CoV, il a été démontré que la liaison de la sous unité S1 au récepteur ACE2 permet un changement conformationnel de la protéine Spike, ce qui aboutit à l'exposition de la sous unité S2 puis l'endocytose et la fusion membranaire suite à l'activation de la protéine S [45,46].

La protéase membranaire TMPRSS2 permet l'activation de la protéine S par son clivage au niveau de la jonction S1/S2 et un autre site de S2 [47].

Dans le cas du SARS-CoV2, un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale est assuré par l'ajout d'un site de clivage furine [48, 49], ce qui explique la majoration du potentiel infectant du virus [50].

Pour infecter les cellules n'exprimant pas le récepteur ACE2, le SARSCoV2 pourrait utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S, comme il est établi sur des lymphocytes T in vitro [51].

Après la fusion membranaire et la libération de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, le gène réplicase (orf 1a et orf 1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab qui sont clivées par la protéase encodée par orf 1a en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase

ARN-dépendant) qui permettent la formation d'un vaste complexe de transcription et de réplication [45,46]. Ce complexe protéique permet d'une part la reproduction de l'ARN viral et d'autre part la production des protéines de structures virales à travers la synthèse d'ARN sous-génomique. Finalement, l'assemblage de l'ARN génomique synthétisé avec la protéine N permet la formation de la nucléocapside, elle-même va s'assembler avec les glycoprotéines d'enveloppe afin d'aboutir au bourgeonnement de nouvelles particules virales [46].

Le cycle de réplication du coronavirus SARS-CoV2 commence par la liaison de la protéine Spike à son récepteur ACE2 suivi d'une activation par le clivage du site S1/S2 par la protéase transmembranaire de surface TMPRSS2 (1), après la fusion de la membrane virus-cellule, le génome d'ARN est libéré dans le cytosol (2), où il est traduit dans les protéines de réplicase (cadre de lecture ouvert 1a/b et 1a/b) en polyprotéines (pp1a et pp1b) (3) qui sont clivés par la suite par une protéase encodée par orf 1a en protéines non structurales complexes de réplicase individuelles (nsps) (y compris la polymérase d'ARN dépendante d'ARN : RdRp) (4) permettant la formation d'un large complexe de transcription et de réplication (5) Ici, le génome à brin positif entrant sert alors de modèle pour l'ARN à brin négatif et l'ARN sous génomique (sg) (6). La traduction de l'ARNsg résulte en protéines structurales et en protéines accessoires qui sont insérées dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) pour l'assemblage de virions (7).

Une activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone, permettant une aggravation des lésions pulmonaires, peut se mettre en place suite à une diminution de l'expression membranaire d'ACE2 secondaire à l'endocytose du complexe viral.

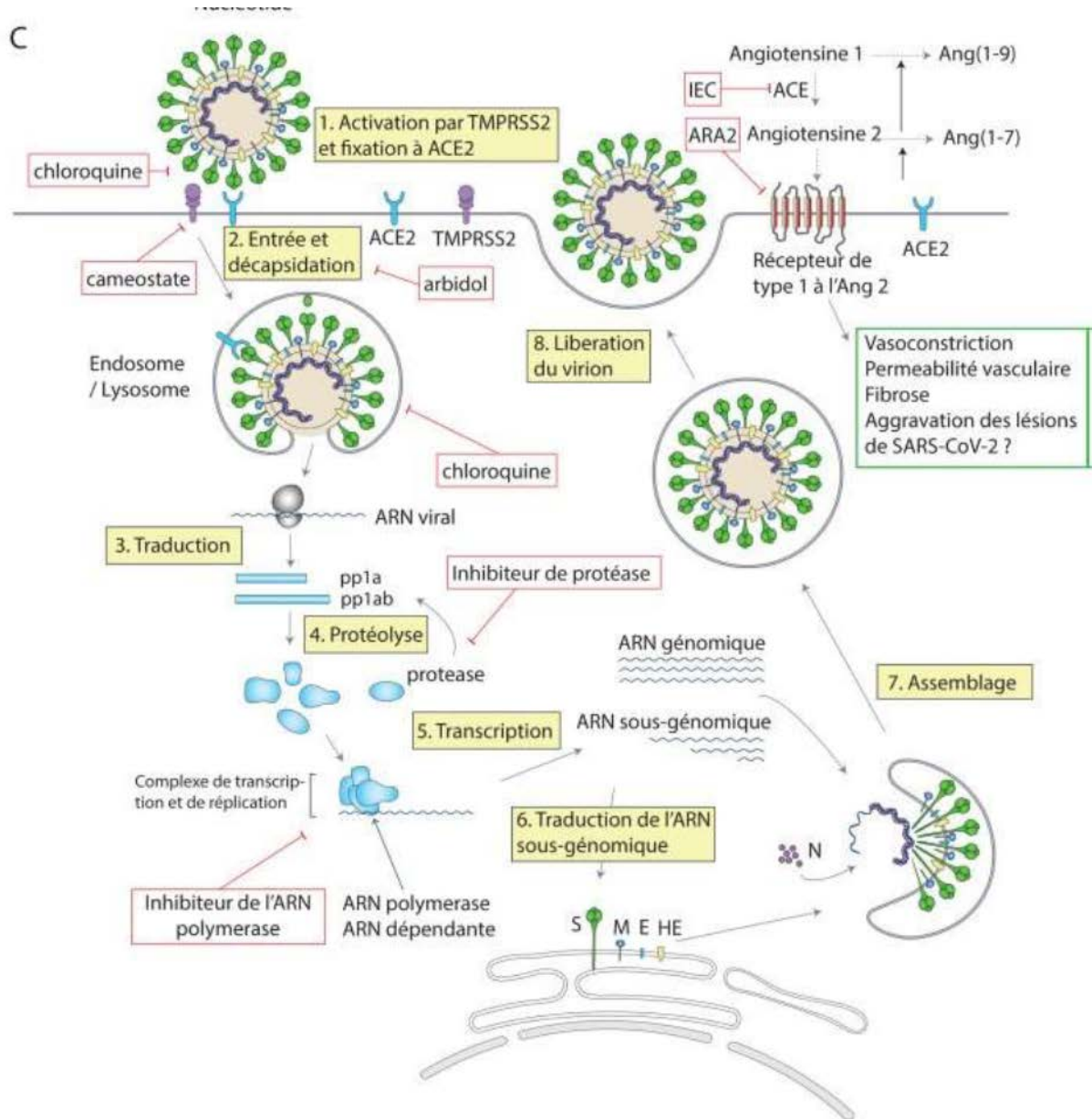


Figure 7 : cycle de multiplication du virus SARS-CoV2.

B. Epidémiologie :

1- Réservoir du virus :

Les sources d'infection par le SARS-CoV sont les animaux et les humains infectés. Des études ont démontré que le SARS-CoV-2 a pour origine la chauve-souris [52], le pangolin ou la civette étant l'un des hôtes intermédiaires possibles, et l'homme étant l'hôte ultime [53,54].

Il est à noter qu'une étude récente a permis d'isoler un coronavirus provenant d'un pangolin malais et présentant 100, 98.6, 97.8 et 90.7 % d'identité d'acides aminés avec le SARS-CoV-2 dans les gènes E, M, N et S, respectivement, et que le domaine de liaison au récepteur au sein de la protéine S du Pangolin-CoV est pratiquement identique à celui du SARS-CoV-2, avec une seule différence d'acide aminé non critique.

Cela suggère que le SARS-CoV-2 pourrait être issu de la recombinaison d'un virus de type Pangolin-CoV avec un virus de type Bat- CoV-RaTG13 [55]. Cependant, d'autres recherches restent nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

2- Les modes de transmission :

La cognition de modes de transmission est considérée comme un composant majeur dans l'élaboration des mesures de prévention des infections respiratoires virales, étant donné l'absence de traitement pour la majorité de ces dernières.

a- Transmission par gouttelettes et aérosols :

Le virus se transmet principalement par voie interhumaine via les plus grosses gouttelettes respiratoires (particules de taille plus de 5 à 10 micro m) émises et propagées dans un périmètre limité d'environ 2m par les individus lors de la parole, la toux ou l'éternuement. Les individus, après inhalation, ou par contact de ces gouttelettes avec les muqueuses, sont capables de contracter l'infection.

La transmission peut se faire également dans une certaine mesure par voie aérienne via les aérosols [56].

Ce mode de transmission reste peu compris. Bien que plusieurs travaux de recherche soient concentrés sur l'acquisition de meilleures connaissances sur la science de transmission de gouttelettes [57], aucune étude convaincante n'a été menée sur la différenciation entre les

modes de transmission du SARS-CoV-2 par gouttelettes ou aérosols. Par conséquent, les problèmes de dichotomie restent non résolus.

La figure ci-dessous représente la trajectoire des gouttelettes et aérosols lorsqu'un patient infecté éternue avec une vitesse de 50 m/s sur une distance de 5 m en 0,12 s. En cas de toux avec des gouttelettes parcourant une distance de 2 m à une vitesse de 10 m/s en moins de 0,2 s, et lors de l'expiration avec des gouttelettes parcourant 1 m à une vitesse de 1 m/s en 1s [56] (fig 8).

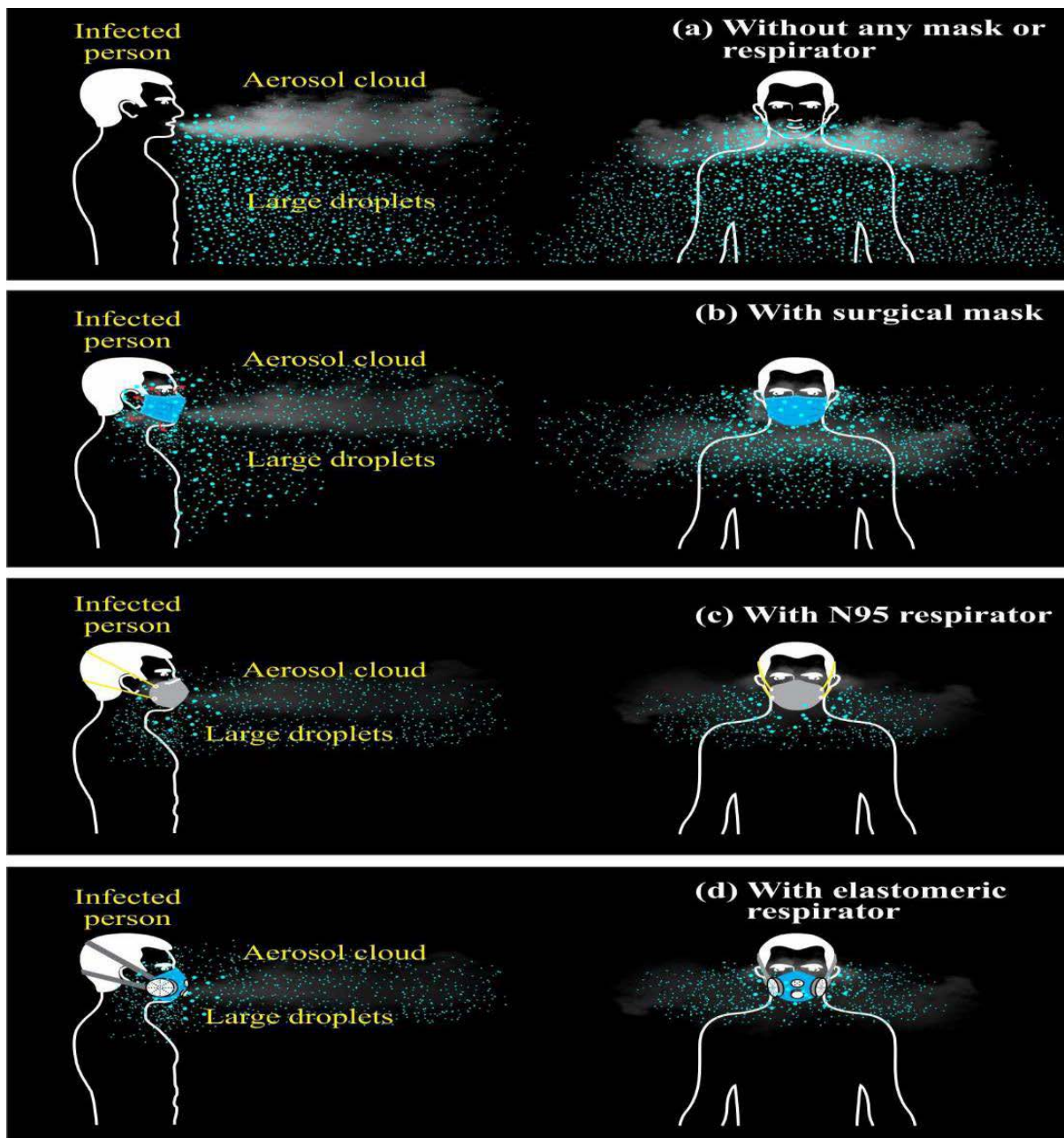


Figure 8 : Transmission par gouttelettes et aérosols [56].

Une attention spécifique doit aussi être retenue quant aux risques de contamination en relation avec les procédures hospitalières à risque de générer une aérolisation telle que l'aérosolthérapie, la ventilation artificielle ou l'oxygénothérapie. L'OMS a recommandé un grand nombre de protocoles de gestion afin de prévenir une telle transmission probable du virus.

b- Transmission indirecte :

En plus des contacts directs, la transmission peut aussi se faire indirectement à travers les mains via la contamination avec les surfaces, vu que le virus peut survivre pendant plusieurs heures sur les surfaces extérieures. Les CDC ont récemment publié une mise à jour indiquant que les individus peuvent être infectés par le SRAS-CoV-2 par contact avec des surfaces contaminées par le virus, mais le risque est faible. En effet, il ne s'agit pas de la principale voie de transmission de ce virus [58].

Les coronavirus humains peuvent rester infectieux sur les surfaces de 2h à 9 jours [58]. La durée de persistance sur les surfaces varie en fonction de l'inoculum initial, le type de surface, la température et l'humidité. Une température basse, des inoculums élevés et une humidité relative appropriée sont associés à une durée de persistance plus longue pour la plupart des virus [59]. Une stabilité du virus de 4 heures sur le cuivre, 24 heures sur le carton, allant à 72 heures sur l'acier inoxydable et le plastic ont été mises en évidence dans des conditions de laboratoire [60]. Cependant, le virus est bien sensible au savon et aux désinfectants courants.

La figure (9) représente une comparaison entre la stabilité par rapport au temps du SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 sur les surfaces à savoir le plastique, le carton, cuivre et acier.

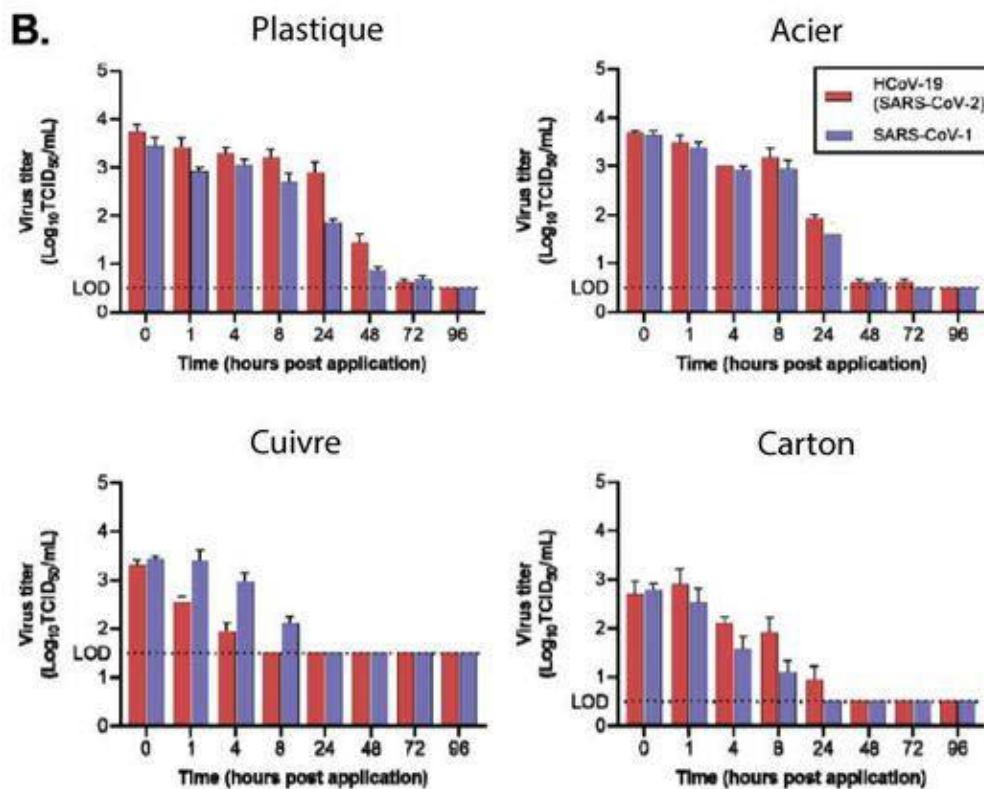


Figure 9: Stabilité du SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 sur les surfaces inanimées [61].

c- Autres voies de transmissions :

Le virus a été détecté dans d'autres échantillons : sang, salives, selles, urines, sperme, sécrétions lacrymales et conjonctivales. Dans une analyse des données de la cohorte de Hong Kong de patients atteints de COVID-19 et une méta-analyse des résultats de publications, l'ARN du virus a été détecté dans les échantillons de selles de 48,1% des patients, même dans les selles recueillies après que les échantillons respiratoires aient eu des résultats de test négatifs [62]. Ceci implique une possible transmission féco-orale.

Une revue systématique comprenant des études de cohorte, des séries de cas et des rapports de cas de femmes enceintes qui ont reçu un diagnostic de COVID-19 a rapporté des données concernant le test des nouveau-nés ou des fœtus directement après la naissance et dans les 48 heures suivant la naissance.

La synthèse quantitative a révélé que parmi 936 nouveau-nés issus de mères positives, 27 nouveau-nés sont positifs pour le test d'ARN viral du SARS-CoV-2 à l'aide d'un écouvillon nasopharyngé, affichant une proportion de 3,2 % pour la transmission verticale. Cette revue systématique suggère donc que l'infection maternelle au COVID-19 au troisième trimestre

semble être associée à de faibles taux de transmission verticale sans conséquence significative pour les nouveau-nés [63].

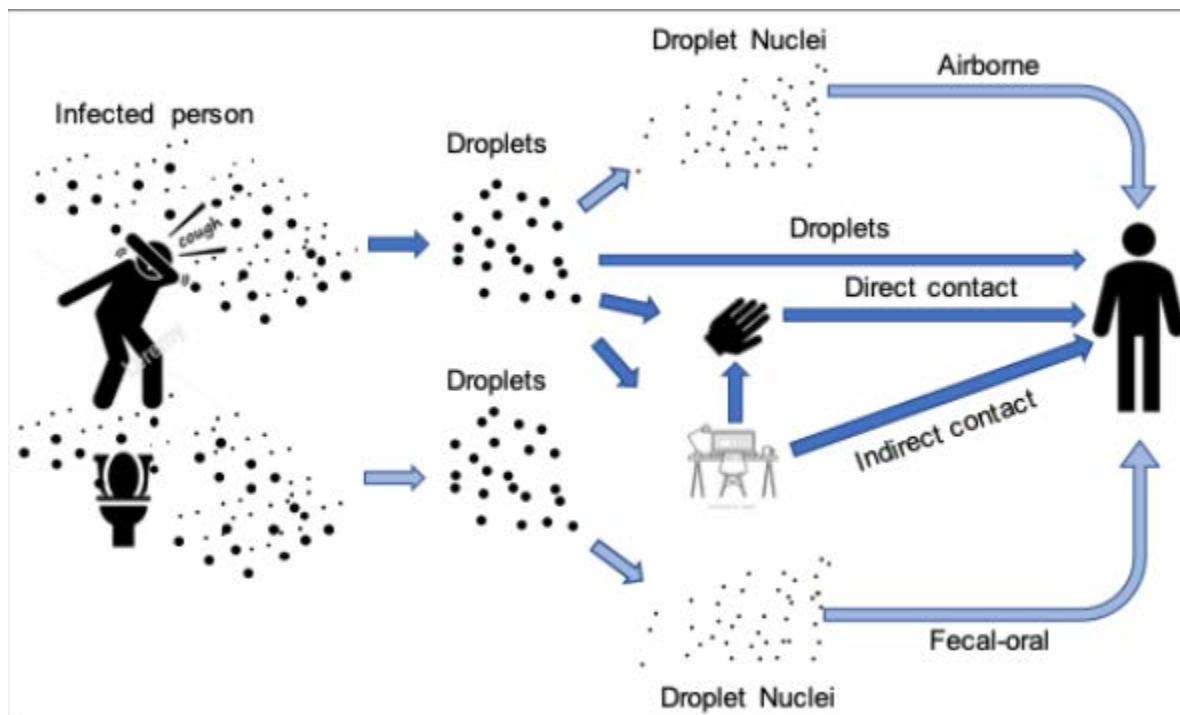


Figure 10 : Modes de transmission interhumaine probables du SARS-CoV-2 [64].

3- Facteurs favorisants :

L'ensemble de la population peuvent être touchées différemment par l'infection au SARS-CoV-2. Cependant, comme pour plusieurs maladies infectieuses, certaines personnes sont parfois plus exposées au risque de développer des complications sévères à la suite d'infection, en raison de leur âge et de leur état de santé, notamment les patients connus pour des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, maladies respiratoires...) ou immunosupprimés, notamment par des traitements (malades greffés ou sous chimiothérapie/radiothérapie active) [65].

En ce qui concerne le facteur de l'âge, selon une publication [66] portant sur 72 314 patients rapportés, 44 672 ont été confirmés, le plus grand nombre de cas confirmés (22,4 %) concerne la tranche d'âge des 50-59 ans, suivie par les tranches d'âge des 60-69 ans et des 40-49 ans (19,2 % chacune), puis les tranches d'âge des 30-39 ans (17,0 %). Seulement 1,2 % des cas ont entre 10-19 ans et 0,9 % sont âgés de moins de 9 ans, tandis que les patients de 80

ans et plus comptent 3,2 % des cas. Pour le sexe, la même étude présente les hommes comme étant un peu menacés, 51,4 % des cas étaient des hommes contre 48.6 % des femmes. Alors que d'autres études ne trouvent pas de différences significatives selon le sexe en analyse univariée [67,68].

Au niveau cardiaque, le virus SARS-CoV-2 a un double impact. D'une part, les patients ayant des maladies cardiovasculaires préexistantes sont plus à risque de formes graves et de décès. D'autre part, le virus peut causer des lésions cardiovasculaires pouvant engager le pronostic vital [69]. De plus, le traitement associé au COVID-19 peut avoir des effets indésirables cardiaques. Ainsi, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients de cette catégorie (10,5 %) par rapport au taux de mortalité globale qui ne dépassait pas les 2,3 % [70].

L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquent chez les patients atteints de COVID-19 entrant en réanimation, et est associé à un sur-risque de décès [71]. Dans une étude réalisée entre le 5 février 2020 et le 15 mars 2020 à l'hôpital Huo Shen Shan à Wuhan [72], 29,5 % des personnes admises, soit 850 patients, souffraient d'hypertension, 4,0 % de ces patients sont morts contre 1,1 % pour ceux qui ne souffraient pas d'hypertension, après ajustement pour les facteurs qui pourraient affecter leurs résultats, les auteurs ont calculé que le risque de décéder de COVID-19 pour un hypertendu admis à l'hôpital était deux fois supérieur (2,12 fois) aux autres. La même étude affirme que le risque est encore plus important pour les patients qui ne prenaient pas de traitement antihypertenseur pour contrôler leur état.

Le SARS-CoV-2 est un virus à tropisme respiratoire, les patients souffrant de pathologies respiratoires chroniques étaient considérés à risque de développer une forme sévère de COVID-19. D'après l'étude du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, le taux de létalité était de 6,3 % pour les maladies respiratoires chroniques [66]. L'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) comptent parmi les maladies respiratoires chroniques dont la prévalence dans la population générale est élevée.

Les données provenant de patients américains atteints de COVID-19 en mars 2020 [73], indiquent que la proportion de patients asthmatiques était de 27,3 % chez les adultes âgés de 18 à 49 ans, de 13,2 % chez ceux âgés de 50 à 64 ans et de 12,9 % chez ceux de 65 ans ou plus. Chez les enfants asthmatiques, aucune donnée probante n'indique qu'ils courent un risque accru de COVID-19 [74].

En ce qui concerne la BPCO, une méta-analyse regroupant sept études montre une prévalence basse de BPCO chez les patients avec maladie COVID-19 sévère (4,5 %) et nécessitant une admission aux soins intensifs (9,7 %). Pourtant, il apparaît que la BPCO est la comorbidité la plus fortement prédictive d'infection COVID-19 sévère et d'admission aux soins intensifs [75]. En ce sens, une étude chinoise sur 1590 cas confirmés de COVID-19 dans laquelle on retrouve une faible prévalence de BPCO (1,5 %), mais un risque de maladie plus sévère [67].

Le diabète déséquilibré ou compliqué semble être un facteur de sévérité de l'état clinique d'un patient atteint de COVID-19 [76] mais est-il un facteur de susceptibilité ? En Italie, à Padoue, 8,9 % des patients atteints de COVID-19 âgés en moyenne de 65 ans sont diabétiques alors que la prévalence des diabétiques dans cette région pour la même classe d'âge est de 11 % [77]. De même, en Chine, la prévalence des diabétiques âgés en moyenne de 49,6 ans parmi les patients atteints de COVID-19 (10,3 %) est inférieure à celle de la population générale (12,3 %) [78]. Ainsi, les patients diabétiques n'ont pas plus de risque d'être contaminés que tous les autres citoyens, à tranche d'âge équivalents.

Le tabagisme est un facteur de risque majeur des maladies broncho-pulmonaires et des infections. Par ailleurs, dans le geste de fumer, les doigts sont au contact des lèvres, ce qui augmente la possibilité que le virus passe de la main à la bouche, de même, les appareils utilisés dans les milieux communautaires et sociaux, tels que les pipes à eau, passent de main en main, peut faciliter la transmission du virus d'un utilisateur à l'autre [79]. Dans une étude, si on compare aux non-fumeurs, les fumeurs sont 2,4 fois plus susceptibles d'être admis en unité de soins intensifs, de nécessiter une ventilation mécanique ou de trouver la mort. Dans la même étude, 16,9 % des patients présentant les symptômes les plus graves étaient des fumeurs, et un peu plus de 5 % seulement d'anciens fumeurs [67].

Les personnes en situation d'obésité sont considérées comme des personnes fragiles face à l'infection au SARS-CoV-2. Les résultats d'une étude récente indiquent que les personnes obèses ont 40 % plus de risque d'être infectées par le SARS-CoV-2 que les personnes à poids normal [80]. De plus, il existe un risque plus élevé de développer des formes sévères chez les patients obèses atteints de COVID-19 [68]. En ce sens, le risque de complications graves de la COVID-19 était 2 fois plus élevé chez les patients obèses âgés de moins de 60 ans comparés aux patients de poids normal de la même classe d'âge [81].

La propagation du SARS-CoV-2 pourrait être favorisée, en cas de non-respect des mesures barrières, en particulier, dans les lieux où l'activité économique multiplie les contacts parmi la population ou encore dans les logements où le nombre de pièces est insuffisant au regard de la taille du ménage.

4- Données épidémiologiques

a- Données épidémiologiques dans le monde :

La courbe épidémiologique peut être divisée en trois phases :

- i. L'épidémie locale par exposition sur le marché de gros alimentaire susmentionné marque la première phase en décembre 2019, à la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine, et qui est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. L'émergence de nouveaux cas en dehors de Wuhan a été signalé le 13 janvier 2020, un total de 41 cas a été confirmés. L'analyse épidémiologique a montré que déjà dans cette phase initiale, la transmission d'une personne à une autre s'était produite par contact étroit.
- ii. La deuxième phase a débuté le 13 janvier 2020, marquée par une expansion et une propagation rapide du virus dans les hôpitaux (infection nosocomiale) et par une transmission familiale (transmission par contact rapproché). Dans cette phase, l'épidémie s'est propagée de Wuhan à d'autres régions. Le premier cas en dehors de la Chine a été signalé en Thaïlande le 13 janvier, causé par un résident de Wuhan voyageant dans ce pays. Le 19 janvier, des cas ont été signalés en dehors de Wuhan, dans la ville de Pékin et dans la province du Guangdong, indiquant que le virus s'était propagé en Chine et que le nombre total de cas confirmés était passé à 205.

Le 23 janvier 2020, 29 provinces, plus six pays étrangers, avait signalé un total de 846 cas confirmés, soit une augmentation d'environ 20 fois par rapport à la première phase. Pendant ce temps, la ville de Wuhan a mis en place un arrêt de tout mouvement à l'intérieur et à l'extérieur de la ville.

- iii. La troisième phase a débuté le 26 janvier 2020, marquée par l'augmentation rapide des cas en grappes. Le 10 février, une analyse rétrospective a montré que le nombre de cas en grappes représentait 50 à 80% de tous les cas confirmés à Pékin, Shanghai, Jiangsu et Shandong. Le 30 janvier, le nombre a été multiplié par 240, atteignant 9826 cas confirmés, et l'OMS a déclaré cette épidémie une USPPI (Urgence de santé publique de portée internationale). Le 11 février, 44 730 cas confirmés et 16 067 cas suspects avaient été signalés dans environ 1386 comtés et districts de Chine. Le 12 février, en raison de l'adoption d'une nouvelle définition clinique du diagnostic dans la province du Hubei, les cas nouvellement confirmés sont passés à 14 840, dont 13 332 cas étaient basés uniquement sur le diagnostic clinique. À ce moment-là, 25 pays avaient signalé 60 329 infections, soit 1471 fois le nombre initial. Il convient de noter que le 3 février semble être un point de basculement de l'épidémie, à partir duquel le nombre quotidien de cas confirmés en dehors du Hubei a commencé à diminuer. On ne sait pas si cela reflète le succès du " Wuhanlock-down " et d'autres mesures de santé publique, ou la réduction de la transmission du virus pour d'autres raisons. Le 11 février, 1716 membres du personnel médical de 422 établissements médicaux ont été infectés, dont 1688 cas confirmés ont été analysés. Parmi eux, 64% ont été infectés dans la ville de Wuhan et 23,3% dans le reste du Hubei, à l'exclusion de Wuhan [82].

b- Données épidémiologique en Algérie

Le premier foyer de contamination au coronavirus est apparu le 1er mars, dans la wilaya de Blida, région centre, suite à l'accueil de deux ressortissants algériens, résidant en France, un des pays les plus touchés par la pandémie. Cette contamination s'est produite lors d'une fête de mariage à laquelle ont participé ces deux personnes. A cette occasion, seize membres de la même famille ont été contaminés et ont propagé l'infection à travers plusieurs wilayas. Blida est devenue, depuis, l'épicentre de l'épidémie en Algérie et reste, à ce jour, avec Alger limitrophe, les deux wilayas les plus touchées. Les premiers cas déclarés provenaient soit de ressortissants algériens ayant effectué un séjour dans un pays d'endémie ou de personnes proches du cas index. Rapidement, la contamination est devenue autochtone et le 22 mars [83], l'entrée en phase 3 de l'épidémie était proclamée. A ce jour, la totalité des wilayas, à l'exception de Tindouf, soit 47 wilayas, ont notifié des cas dont 38 au cours du mois de mars et 9 en avril.

Partie Théorique

L'analyse de la situation épidémiologique s'est appuyée sur les déclarations émanant du Ministère de la Santé. Ce dernier, par le biais du Comité scientifique, précise quotidiennement le nombre de nouveaux cas confirmés ainsi que leur cumul. Ces informations sont reprises au niveau d'un site web dédié au coronavirus. La confirmation de l'infection Covid-19 est basée sur la PCR. Ce diagnostic a été effectué initialement, exclusivement par l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), situé à Alger puis, devant le nombre croissant de malades, d'autres centres de diagnostic ont été mis en service. Dans un premier temps, ce sont les annexes de l'IPA qui sont venues renforcer ce laboratoire (Oran, Constantine et Ouargla) et ce, au cours de la dernière semaine de mars. Puis, les laboratoires de certaines universités (Tizi Ouzou, Béjaïa, Médéa, Annaba, Tlemcen et Bab Ezzouar, Chlef) ont pris le relais et, à partir du 9 avril, ce sont les laboratoires des CHU (Mustapha, Beni Messous), de certains EPH (Thenia) ou EHS (L'Hadi Flici, ex El Kettar) qui ont été impliqués [84].

item	nombre
Nombre total de cas de COVID-19 confirmés en Algérie	211 469
Nombre de cas de COVID-19 confirmés dans les précédentes 24 heures	172
Nombre total de patients guéris du COVID-19 en Algérie	145 195
Nombre total de patients hospitalisés en soins intensifs pour COVID-19	16
Nombre total de décès par COVID-19 en Algérie	6 103
Taux de létalité	2,89%
Taux de mortalité (sur 100 000 habitants)	9,26
Nombre de doses de vaccins COVID-19 reçues*	27 533 200
Nombre de doses de vaccins COVID-19 administrées*	12 238 610

Tableau 1 : Indicateurs épidémiologiques quotidiens en date du 05 décembre 2021 en Algérie [192].

Physiopathologie

Les infections à coronavirus causées par le SARS-CoV-2 résultent conjointement d'une action directe du virus sur les cellules cibles et d'une action indirecte du système immunitaire de l'organisme lui-même.

1- Action directe du virus sur la cellule hôte

La pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte est le résultat de l'interaction de la protéine membranaire S du virus avec le récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) qui est une métalloprotéase dont la fonction initiale est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour rentrer dans la cellule hôte [85], elle est exprimée dans les poumons, le cœur, les reins et l'intestin et principalement associée à des maladies cardiovasculaires [86]. Étudiée auparavant chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 de la protéine S au récepteur cellulaire ACE2 entraîne des modifications conformationnelles de la protéine S exposant ainsi la sous unité S2 et permettant ainsi d'abord l'endocytose puis la fusion membranaire [87].

Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [88]. La présence supplémentaire dans le cas du SARS-CoV-2 d'un site de clivage furine qui permet le clivage des sous unités S1/S2 dès la biosynthèse virale pourrait majorer le potentiel infectant du virus.

Afin de déterminer le potentiel du SARS-CoV-2 à infecter les humains, le domaine de liaison au récepteur (RBD) de sa protéine S, qui est en contact avec ACE2, a été analysé. Les preuves biophysiques et structurales suggèrent que la protéine SARS-CoV-2 S se lie probablement à l'ACE2 humain avec 10 à 20 fois plus d'affinité que le SARS-CoV-1 [89].

L'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule régule à la baisse les récepteurs ACE2, qui perdent dès lors leur capacité de dégradation de l'angiotensine II. C'est cette perte d'expression et d'activité de l'ACE2 qui pourrait être à l'origine de l'inflammation pulmonaire importante et des phénomènes micro-thrombotiques observés.

D'une façon intéressante, des études *in vitro* sur les lymphocytes T ont conclu que le SARS-CoV-2 pourrait utiliser d'autres récepteurs de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas l'ACE2 [90].

Après pénétration du virus dans la cellule hôte, il y'aura déclenchement de la réplication virale avec production de nouvelle particule virale, entraînant ainsi la propagation du virus dans l'organe du corps humain.

La réplication virale primaire est présumée se produire dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures (cavité nasale et pharynx), avec une multiplication supplémentaire dans les voies respiratoires inférieures et la muqueuse gastro-intestinale, donnant lieu à une virémie légère. Peu d'infections sont contrôlées à ce stade et restent asymptomatiques.

Certains patients ont également présenté des symptômes non respiratoires tels que des lésions hépatiques et cardiaques aiguës, insuffisance rénale, cela est expliqué par l'expression large de L'ACE2 dans la muqueuse nasale, les bronches, les poumons, le cœur, l'œsophage, les reins, l'estomac, la vessie et l'iléon, et ces organes humains sont tous vulnérables au SARS-CoV-2. Récemment, la pathogénicité potentielle du SARS-CoV-2 pour les tissus testiculaires a également été proposée par des cliniciens, ce qui implique des problèmes de fertilité chez les jeunes patients.

2- Réponse immunitaire antivirale

a- Réponse immunitaire antivirale immédiate

i. Mécanismes de la réponse immunitaire immédiate

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore élucidés, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère des 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-)

Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF-, IL-1, IL-6) [91] entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) .Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [92].

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [93]. L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF-, IL-1, IL-6, chimiokines).

Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés 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, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

ii. Mécanismes d'échappement du virus au système immunitaire

Les mécanismes d'échappement au système immunitaire du SARS-CoV-2 ne sont pas encore confirmés, toutefois des stratégies d'échappement ont été développées par plusieurs virus de la famille des coronavirus.

Cet échappement au système immunitaire repose sur plusieurs mécanismes :

- Production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication virale permettant ainsi l'échappement au système de reconnaissance antigénique par les PRR [94].
- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 [95].
- inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et PI pro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) [96].
- blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3aduSARSCoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3) [97].

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire, et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses

protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 [98].

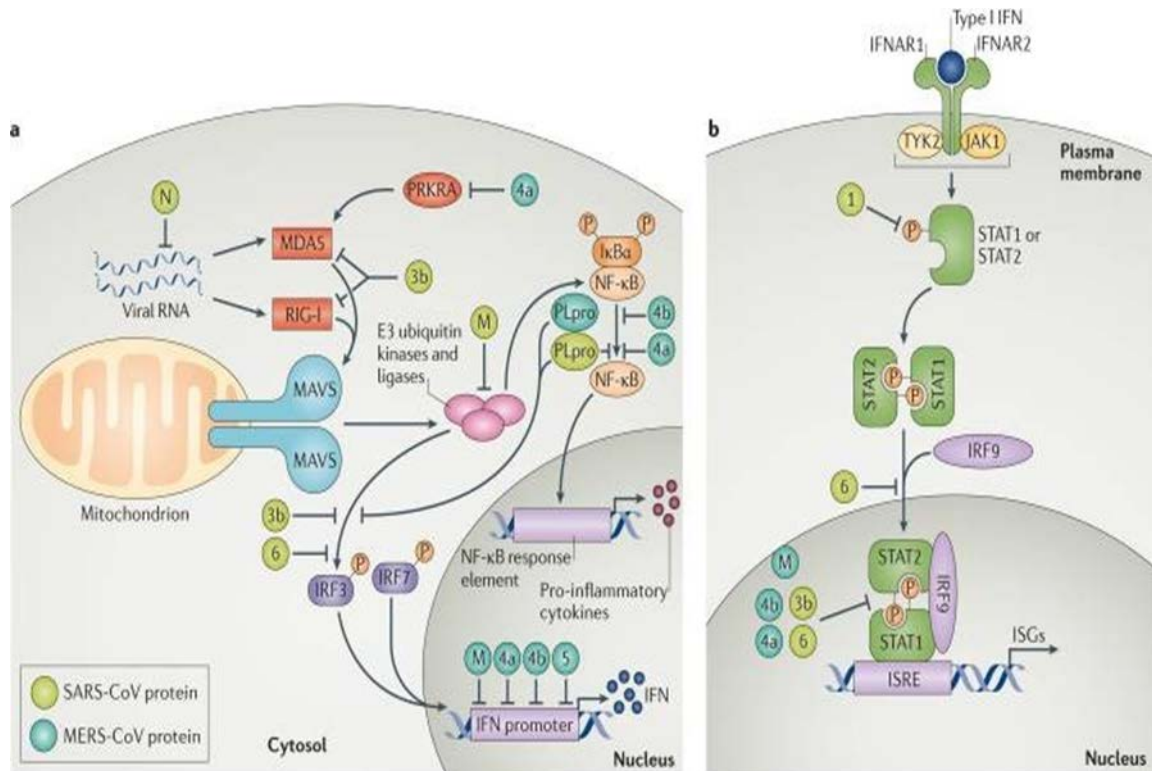


Figure 11: Mécanismes d'échappement du SARS-CoV-2 et du MERS-CoV à la réponse immunitaire innée.

b- Mécanismes de la réponse immunitaire amplifiée à la 2ème phase d'infection

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale par les différents mécanismes d'évasion virale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, ce qui explique l'aggravation du tableau clinique des patients à ce stade, qui survient vers le 8ème jour du début des symptômes, jusqu'à l'installation du tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'une défaillance multi viscérale [99].

i. Orage cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α) [100].

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

Les gènes de la voie de NF-κB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF-α [101].

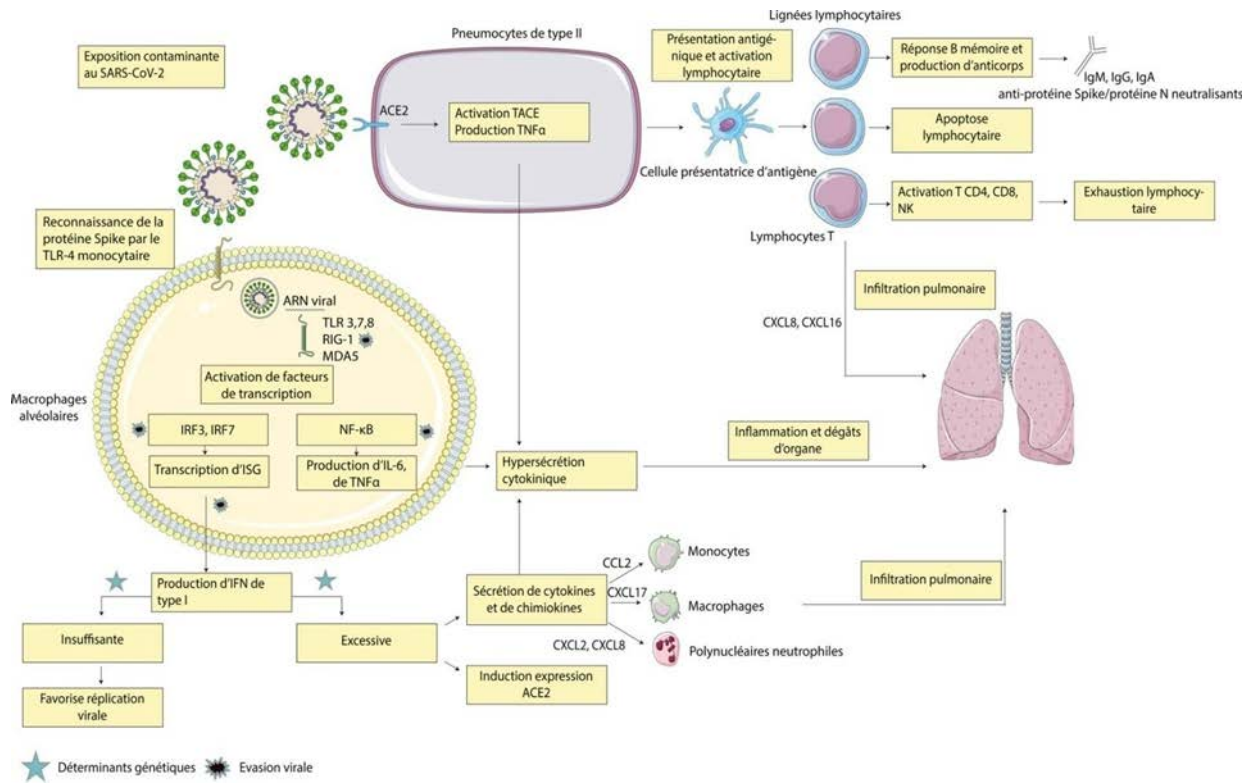


Figure 12 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2

ii. Epuisement lymphocytaire et lymphopénie

Plusieurs études ont signalé la fréquence de la lymphopénie CD4 et CD8 dans l'infection par le SARS-CoV-2, plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie et associée à la survenue du décès.

L'analyse des sous-ensembles a montré une diminution générale des cellules B, des cellules T et des cellules tueuses naturelles (NK) sans déséquilibre du ratio CD4/CD8. Bien qu'une infection directe des macrophages et des lymphocytes par le SRAS-CoV ait été indiquée par une étude, la réduction rapide du nombre de lymphocytes dans le SARS a en outre été attribuée à deux mécanismes, la redistribution des lymphocytes circulants ou l'épuisement des lymphocytes par apoptose ou pyroptose.

iii. Réponse humorale

De nombreuses protéines virales sont capables d'induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, et la protéine N virale ont été principalement étudiées.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [102]

. De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11e et 12e jours, respectivement [103]. 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. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française [104].

Les anticorps anti Spike et anti-N peuvent avoir une activité neutralisante ; selon l'étude de GRZELAK où un traitement à base de sérum de patients guéris de SARS-CoV-2 administré à cinq patients avec forme sévère de COVID-10 ,a permis leur guérison [105].

Cependant le développement d'anticorps spécifique pourrait être un facteur aggravant de l'infection par facilitation de la pénétration du virus dans la cellule et le renforcement de la réponse inflammatoire.

Dg de la covid-19

1- Phases d'évolution

La maladie COVID-19 semble évoluer en trois phases. La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après la contagion et qui concernerait 70 % des patients infectés. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un SDRA dans un délai médian de 8 jours après le début de la maladie, les résultats indiquent qu'environ 3,4 % des patients développeraient un SDRA [106, 107].

Une première étude à Wuhan entre le 16 décembre 2019 et le 02 janvier 2020, renseigne sur la chronologie des 41 premiers patients porteurs de SARS-CoV-2 [108]. Le délai médian entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital est de 7 jours (IQR 4,0-8,0), la dyspnée était déclarée à 8 jours (IQR 5,0-13,0) pour 51 % d'entre eux, le SDRA était développé pour 27 % d'entre eux après un délai médian de 9 jours (IQR 8,0-14,0). De plus, l'évolution était marquée par une admission en unité de soins intensifs après une durée médiane de 10,5 jours pour 39 % d'entre eux (figure 13). Quelques semaines plus tard, 6 (15 %) des 41 patients sont décédés.

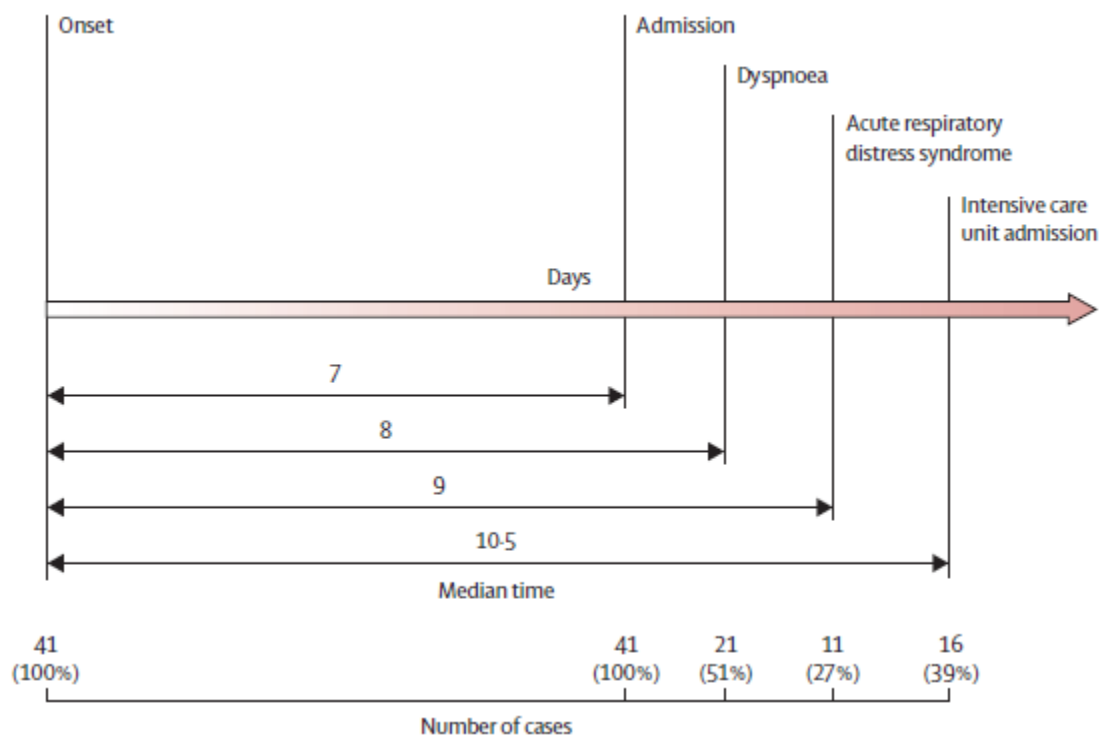


Figure 13 : Chronologie des 41 premiers cas de COVID-19 hospitalisés à Wuhan [108].

a- Phase d'incubation

La durée d'incubation de la COVID-19 est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé et la date d'apparition des premiers symptômes. La durée d'incubation est de 3 à 5 jours en général, il peut toutefois s'étendre jusqu'à 14 jours. L'analyse des données de 181 cas atteints de COVID-19 montre que la durée d'incubation médiane était estimée à 5,1 jours et pour 97,5 % des personnes infectées développaient des symptômes au plus tard le 11,5ème jour [109]. Dans une autre étude, elle était estimée à 5,2 jours et pour 95 % des patients les symptômes apparaissaient dans les 12,5 jours suivant le contage [110].

b- Phase symptomatique

La phase symptomatique apparaît dans un délai médian de 5 jours suivant le contage et concernerait 70 % des patients infectés au SARS-CoV-2 [106, 107]. La présentation clinique de cette phase de l'infection semble être très polymorphe et multi-systémique, dépassant largement le cadre nosologique typiquement respiratoire. En réalité, les manifestations cliniques liées à l'infection peuvent être cardiovasculaires, oto-rhino-laryngologiques, rénales, hépatiques, dermatologiques, ophtalmologiques et même neurologiques.

c- Phase de complications

Comme pour plusieurs maladies infectieuses, certains patients sont parfois plus exposés au risque de développer des complications sévères à la suite d'infection au SARS-CoV-2, en raison de leur âge et de leur état de santé, notamment les patients plus âgés ayant des comorbidités, dont les fonctions immunitaires sont plus faibles [107, 111]. Il est également admis que certaines personnes atteintes de COVID-19 semble déclencher une réponse immunitaire inadaptée qui pourrait développer une forme sévère de la maladie [108].

Dans l'étude de Wu et son équipe, l'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un SDRA et l'âge supérieur à 65 ans semblait majorer le risque de mortalité [112]. En outre, l'hypertension artérielle et le diabète apparaissaient comme fortement associés à la survenue d'un SDRA en analyse multivariée et à la mortalité en analyse univariée [113, 112].

Il est à noter que ces données dépendent probablement des caractéristiques démographiques des populations touchées. Cette phase de la maladie se présente également

sous forme d'un tableau très inflammatoire, voir dans les formes les plus graves, sous forme d'une tempête cytokinique. En effet, plusieurs études ont révélées la présence des taux sanguins élevés d'interleukines 2, 6, 7 et 10, de G-CSF et de TNF alpha [111].

2- Tableau clinique

La présentation classique de la maladie COVID-19 est celle d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les principales plaintes étaient la fièvre (83 %), la toux (82 %) et la dyspnée (31 %) [111]. L'absence de fièvre au départ n'exclut cependant pas le diagnostic. En effet, la très grande majorité des patients développera de la fièvre au cours de l'infection [106].

Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable la COVID-19 des autres infections respiratoires virales. Cependant, les atteintes extraréspiratoires font toute la particularité de cette maladie. L'observation des malades atteints de COVID-19 a permis la mise en évidence, d'une symptomatologie pouvant être atypique avec des manifestations digestives, cardiovasculaires, neurologiques, ophtalmologiques, rénales et dermatologiques.

La maladie COVID-19 touche essentiellement les adultes. Chez le sujet âgé et le patient immunodéprimé, en particulier, la symptomatologie peut être atypique. Elle peut associer délire, diarrhée et altération de l'état général même en l'absence de fièvre [114].

Selon l'étude du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 (80 %) présentent des formes cliniques légères. Toutefois, la COVID-19 n'est sévère que dans 15 % des cas, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un SDRA, un état septique et un choc septique, une thrombo-embolie et/ou une défaillance multi-viscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë [115].

a- Manifestations respiratoires

L'infection au SARS-CoV-2 est, au début, très similaire au syndrome grippal. Une première étude [108] a porté sur 41 patients hospitalisés à Wuhan entre le 16 décembre 2019 et le 02 janvier 2020. Les symptômes décrits au début de la maladie étaient de la fièvre, de la toux et des myalgies ou une asthénie dans respectivement 98 %, 76 % et 44 % des cas.

L'évolution clinique était marquée par la survenue d'une dyspnée (51 %), d'un SDRA (27 %), ou une admission en unité de soins intensifs (39 %). Tous les patients avaient une pneumonie.

Chez 99 patients hospitalisés entre le 1er et le 20 janvier 2020 [111], les principaux signes cliniques étaient une fièvre (83 %), une toux (82 %), une dyspnée (31 %), des myalgies (11%). L'évolution s'est faite vers un SDRA (17 %), une insuffisance respiratoire aiguë (8 %) ou une pneumonie sous ventilation assistée (1 %).

b- Manifestations digestives

Les symptômes gastro-intestinaux décrits comme rares dans les études chinoises, semblent de plus en plus fréquents. Ils peuvent être présents de manière isolé, notamment chez le sujet âgé ou le jeune enfant, ou associés à d'autres manifestations. Dans une étude multicentrique, 50,5 % des patients (103 cas) présentaient des signes digestifs dont 6 % sans aucun symptôme respiratoire. L'anorexie représentait 78,6 % (81 cas), les diarrhées 34 % (35 cas), les vomissements 3,9 % (4 cas) et les douleurs abdominales 1,9 % (2 cas) [116]. Dans une autre analyse, parmi les 393 premiers patients admis dans deux hôpitaux de New York, la diarrhée (93 cas), les nausées et vomissements (75 cas) étaient plus fréquents que dans les séries chinoises [94]. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les échantillons de selles [118].

c- Manifestations cardiovasculaires

L'atteinte cardiovasculaire au cours du COVID-19 est prouvée dans de nombreuses littératures publiées, elle peut survenir par différents mécanismes directs ou indirects. L'atteinte cardiovasculaire par le SARS-CoV-2 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu décrit non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses.

Une arythmie survenait chez 44 % des patients atteints de COVID-19 hospitalisés en réanimation contre 6,9 % chez ceux hospitalisés hors réanimation [107]. Le trouble du rythme le plus fréquemment retrouvé est la fibrillation atriale, qui est aussi l'arythmie la plus courante chez le sujet âgé. Des cas de fibrillation ventriculaire et/ou de tachycardie ventriculaire ont également été rapportés, avec risque d'arrêt cardiaque, chez 4,8 % des patients [119].

L'atteinte myocardique au cours du COVID-19 peut aussi se manifester par un syndrome coronarien aigu. En effet, sur une série de 138 cas de COVID-19 hospitalisés à

l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan, 26 % des patients ont nécessité de soins intensifs de cardiologie. Parmi ces patients 7,2 % ont développé un syndrome coronarien aigu en plus des autres complications [119].

Sur une population de 150 patients atteints de COVID-19, 68 décès ont été répertoriés avec 27 cas de myocardite dont 5 avaient une myocardite avec défaillance circulatoire [120]. D'autres auteurs ont décrit des décès sur des formes fulminantes avec des résultats d'autopsie montrant un infiltrat mononucléaire dans le tissu myocardique [121]. Dans une grande étude multicentrique se basant sur l'échocardiographie, une myocardite survenait chez 3 % des patients [122].

L'atteinte cardiaque et l'insuffisance cardiaque aiguë sont des complications fréquemment retrouvées. L'atteinte cardiaque aiguë survenait chez 22 % des patients hospitalisés en réanimation contre 2 % de ceux hospitalisés hors réanimation [107].

De même, l'insuffisance cardiaque était observée chez 23 % en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante [127]. Chez 21 malades sévèrement atteints par la COVID-19, 33 % avaient une cardiomyopathie aiguë [123].

L'infection à SARS-CoV-2 est associée à un risque thromboembolique élevé. L'embolie pulmonaire peut être à l'origine d'une mort subite [124]. Dans une cohorte de 81 patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 en Chine, 25 % ont présenté une thromboembolie veineuse [125]. De plus, la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire était de 12 %, et une dysfonction ventriculaire droite était retrouvée chez 14,5 % des patients hospitalisés hors réanimation [126].

d- Manifestations neurologiques

Dans une étude rétrospective sur 214 patients menée à Wuhan, 78 (36,4 %) patients présentaient des manifestations neurologiques. Ces dernières étaient plus fréquentes chez les 88 (41,1 %) patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, parmi lesquelles on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuromusculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %) [104]. Dans une série anglaise portant sur 153 patients, chez 125 patients, dont les données cliniques étaient complètes, 77 (62 %) ont présenté un événement vasculaire cérébral, dont 57 (74 %) un accident vasculaire cérébral ischémique, 9 (12 %) une hémorragie intracérébrale et 1 (1 %) une vascularite. D'un autre côté, 39 (31 %)

des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance, dont 9 (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et 7 (18 %) avec une encéphalite [128].

Un des signes les plus courants d'une atteinte neurologique périphérique est la survenue de dysfonctions olfactives (anosmie) et gustatives (agueusie), réversibles en quelques jours à quelques semaines. Elles peuvent précéder les autres symptômes, ou être les seules manifestations de l'infection dans de rares cas. Dans une étude multicentrique européenne, 417 cas de COVID-19 atteints de formes légères à modérées ont été étudiés (provenant de 12 hôpitaux européens). Dans cet échantillon, 85,6 % et 88 % avaient des troubles olfactifs et gustatifs respectivement. L'anosmie est apparue avant les autres symptômes dans 11,8 % des cas. Parmi les 18,2 % des patients sans rhinorrhée, ni obstruction nasale, 79,7 % avaient des troubles de l'olfaction. Le taux de guérison des signes olfactifs précoces était de 44 %. Enfin, les femmes ont semblé plus fréquemment touchées que les hommes [129].

Le premier cas du syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit le 1er avril 2020, le syndrome a débuté par un tableau clinique fait de tétraplégie ascendante aréflexique, sans fièvre, ni toux, ni douleurs thoraciques ou diarrhée. Le délai d'apparition entre les premiers symptômes de l'infection virale et ceux du Guillain-Barré était de 5 à 10 jours [130]. Par ailleurs, il a été décrit le syndrome de Miller-Fisher, des atteintes diverses de nerfs crâniens (outre le nerf olfactif) et du nerf fibulaire [131].

e- Manifestations ophtalmologiques

Les lésions oculaires dues à la COVID-19 rapportées dans la littérature sont rares. Dans une série, 31,6 % des patients avaient des atteintes oculaires liées à la COVID-19, parmi lesquelles les plus fréquentes sont l'hyperhémie conjonctivale et l'épiphora [132].

Une autre étude a rapporté l'existence d'atteintes rétiniennes bénignes et asymptomatiques [133]. L'atteinte de la surface oculaire peut être inaugurale, comme le démontre le cas d'un patient dont la conjonctivite bilatérale a précédé l'atteinte pulmonaire [134].

f- Manifestations rénales

L'atteinte rénale est fréquemment rapportée dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2. Ainsi, une étude rétrospective chinoise rapporte la présence d'arguments en faveur d'une atteinte rénale lors de l'admission chez 75,4 % des patients souffrants de COVID-19, sur base

d'une protéinurie (65,8 %), d'une hématurie (41,7 %) et/ou d'une insuffisance rénale aiguë (10,5 %) [135].)

De même, dans une étude prospective chinoise, portant sur 701 patients admis dans le cadre de COVID-19, 43,9 % avaient une protéinurie et 26,7 % avaient une hématurie à l'admission.

La créatinine sérique et l'urémie étaient élevées chez 14,4 % et 13,1 % des patients respectivement. Seulement 5,1 % développaient une insuffisance rénale aiguë durant leur hospitalisation [137].

Par ailleurs, quelques études ont caractérisé les lésions histologiques rénales chez les patients infectés par SARS-CoV-2. La figure résume les résultats de 145 biopsies.

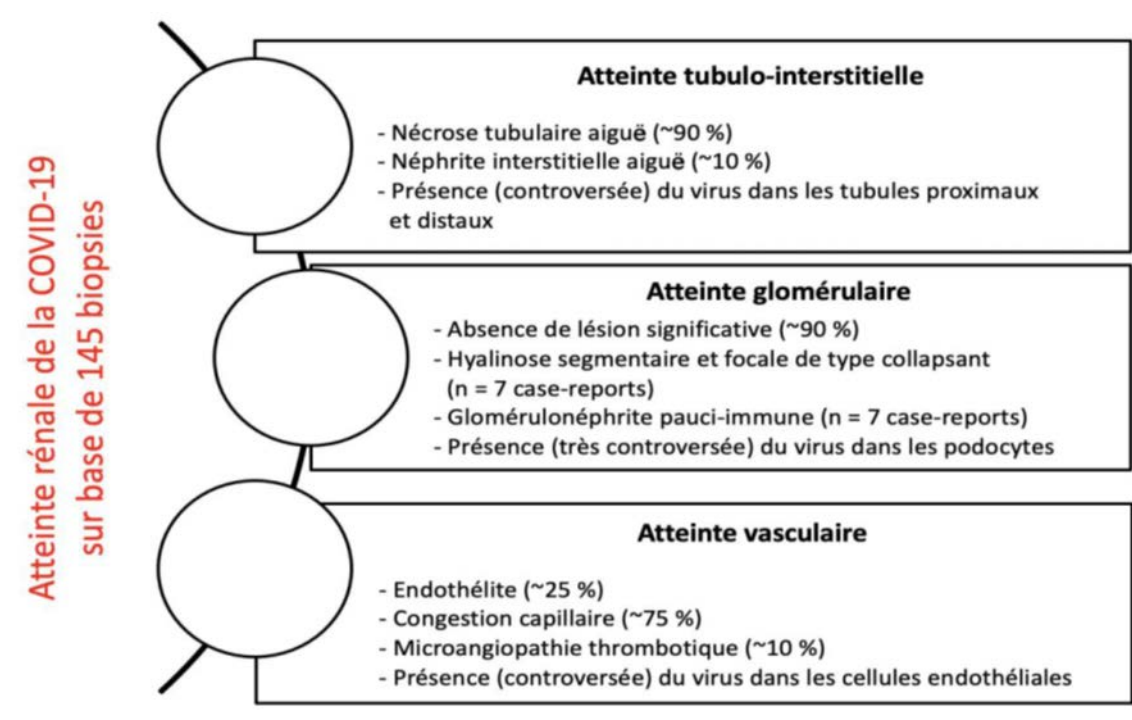


Figure 14 : Lésions histologiques rénales chez les patients atteints de COVID-19 sur base de 145 biopsies [136]

g- Manifestations dermatologiques

Différents types de lésions possiblement associées à la COVID-19 ont été rapportés dans la littérature. Parmi lesquelles des lésions vésiculeuses, de type perniose, de nature vasculaire ou autres lésions non spécifiques. Une étude prospective de 24 patients souffrant de COVID-19 et présentant des lésions cutanées vésiculeuses a été menée en Espagne. Cette

étude a indiqué que les lésions sont apparues après le diagnostic de COVID-19 chez 79 % des patients. De plus, un prurit a été rapporté pour 83 % des cas [138]. Dans une série de 277 cas, les lésions de type perniose représentait 38 % des lésions cutanées. La majorité des patients n'ont pas subi de test de dépistage pour la COVID-19 dans cette série [138].

Les manifestations cutanées chez des patients atteints de COVID-19 avec dommages vasculaires demeurent peu documentées. Cependant, 7 cas de lésions pétéchiales diffuses, ou touchant les membres ou les extrémités ont été rapportés parmi les 277 cas de lésions cutanées inclus dans une étude [139]. Par ailleurs, 20,4 % des cas ont présenté des lésions cutanées associées à l'infection par SARS-CoV-2 dans une étude italienne. Les patients avaient des signes cutanés non corrélés à la gravité de la maladie et résolutive spontanément. Les manifestations observées incluaient une éruption érythémateuse ou une urticaire généralisée [140].

3- DIAGNOSTIC biologique

a- Diagnostic biologique non spécifique :

De nombreuses modifications biologiques accompagnent l'infection par le SARS CoV-2 :

i. Bilan hématologique

- A la numération Formule sanguine on retrouve Une élévation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé). L'anémie et la thrombopénie semblent rares [141].
- Au bilan de la coagulation sont observés une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3–46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité [142].

ii. Bilan biochimique

- élévation de la CRP (60,7–85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32–32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5–80 %) [142].

- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %) et hyperbilirubinémie (5,1–10,5 %) [141].
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients (13–98 % selon le seuil choisi dans les études)
- Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë [142].
- Alcalose respiratoire chez 28 % des patients, probablement secondaire à la polypnée [143].
- 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 [141].

b- Diagnostic biologique spécifique :

i. Phase pré-analytique

La confirmation standard des infections aiguës à SARS-CoV-2 repose sur l'identification du virus par RT-PCR en temps réel. Il s'agit d'une transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase en temps réel. Toutefois, devant l'accessibilité à la rRT-PCR parfois limitée dans de nombreux pays, des efforts ont été déployés pour mettre au point des tests de diagnostic fiables de la COVID-19, reposant sur la détection des antigènes spécifiques du SARS-CoV-2 ou des anticorps spécifiques dirigés contre le virus.

La manipulation des prélèvements pour l'analyse moléculaire par RT-PCR en temps réel doit se faire dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2. L'échantillon le plus adapté dépend du tableau clinique et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes. En outre, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon le plus sensible pour les tests à visée diagnostique. Il a été démontré aussi que les écouvillons nasopharyngés donnent un résultat plus fiable que les écouvillons oropharyngés [144, 145].

Les échantillons doivent être correctement étiquetés et accompagnés d'un formulaire de demande de diagnostic. Ils doivent parvenir au laboratoire dès que possible après leur prélèvement. Une manipulation correcte des échantillons au cours du transport et au laboratoire est essentielle. Les échantillons qui peuvent parvenir rapidement au laboratoire peuvent être conservés et expédiés entre 2 et 8 °C. Si le délai d'acheminement vers le laboratoire recevant des échantillons des voies respiratoires supérieures est susceptible d'être

strictement supérieur à 12 jours, il est recommandé de les congeler à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou dans la glace carbonique. Il est important d'éviter de congeler et décongeler plusieurs fois les échantillons [144].

Les déchets générés par la prise en charge des prélèvements respiratoires et de selles sont déposés dans un container DASRI rigide sous PSM de type 2. Ils seront éliminés après un autoclavage (30 min à $121\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou remplis (2 cm de hauteur) avec de l'eau de Javel 0,5 % ou tout autre désinfectant actif contre le SARS-CoV-2. Les containers DASRI rigides devront être fermés et désinfectés par un désinfectant actif contre le SARS-CoV-2 avant d'être sorti du PSM de type 2. Les déchets générés par la prise en charge des prélèvements sans ou à faible risque de contamination sont gérés de la même façon que les déchets DASRI du laboratoire. Enfin, les DASRI rejoignent le circuit standard des déchets pour leur destruction finale [146].

ii. Phase analytique

- **Tests moléculaires**

Le SARS-CoV-2 peut être détectable dans les voies respiratoires supérieures 1 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. Sa concentration dans ces voies respiratoires diminue progressivement après l'apparition des symptômes. La présence du génome viral dans les voies respiratoires inférieures augmente au cours de la deuxième semaine de la maladie [147]. Par conséquent, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon le plus sensible pour les tests à visée diagnostique.

La RT-PCR en temps réel sur prélèvement nasopharyngé est la technique de référence pour le diagnostic de la COVID-19. Elle permet de déterminer si le patient est infecté par le SARS-CoV-2, dès lors qu'elle est réalisée dans 2 ou 3 jours précédant ou 7 jours suivant l'apparition des signes cliniques (figure !). La rRT-PCR sur prélèvements d'écouvillons nasopharyngés présente une spécificité excellente (100 %) et une sensibilité satisfaisante (80-90 %). Cependant, elle peut présenter des limites pour plusieurs raisons : qualité des réactifs, faux négatifs, coût élevé et nécessité d'un personnel qualifié [148]. Par ailleurs, l'apparition de virus variants nécessite le développement de nouveaux kits de RT-PCR de criblage et de PCR multiplex pour détecter la présence de ceux-ci [149].

Il existe des cas où le prélèvement obtenu par écouvillonnage nasopharyngé et oropharyngé peut être problématique, en particulier lorsque des personnes présentant des

troubles psychiatriques ou de jeunes enfants sont concernés. Si tel est le cas, la RT-PCR sur prélèvement salivaire pourrait être indiquée dans le diagnostic des patients symptomatiques non hospitalisés jusqu'à 7 jours après le début des symptômes [151]. Par ailleurs, la rentabilité de RT-PCR sur selles, sang et urines semble insuffisante pour être envisagée en pratique clinique [145].

Parallèlement à la RT-PCR, d'autres tests reposant sur une approche moléculaire sont en cours de développement ou commercialisés. Le test RT-LAMP intégrée sur prélèvement salivaire a été validé par la haute autorité de santé (HAS) en France, uniquement chez les patients symptomatiques pour lesquels la pratique du prélèvement nasopharyngé est difficile, voire impossible. Les performances diagnostiques sont satisfaisantes en matière de sensibilité (84 %) mais non satisfaisantes en matière de spécificité (92 %) par rapport aux limites d'acceptabilité fixées par la HAS [152]. Aucune évaluation de ces performances n'est disponible concernant la capacité à détecter les variants préoccupants [149].

Pourtant, la RT-LAMP est une alternative dont le traitement du prélèvement et l'analyse se font au sein d'un même automate, en une action et par un seul opérateur.

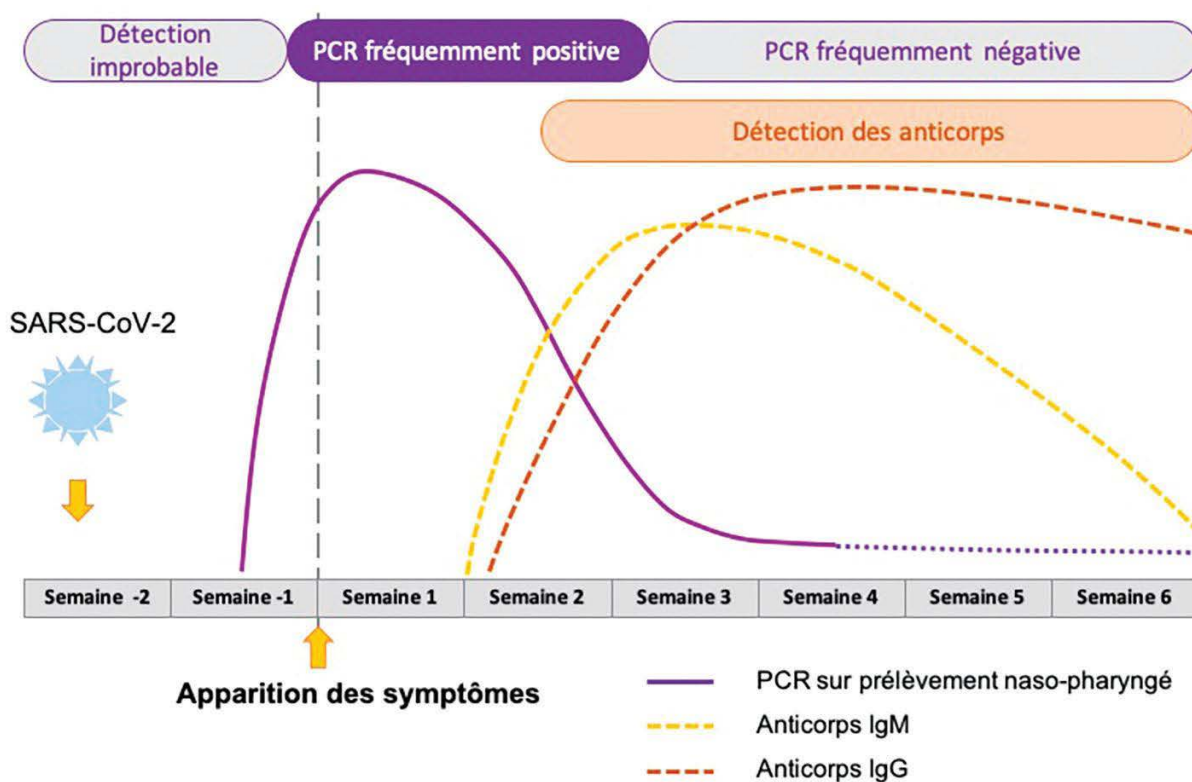


Figure 15 : Cinétique des marqueurs moléculaires et sérologiques en fonction du stade de l'infection [150].

- **Tests antigéniques**

Les tests antigéniques constituent une autre catégorie de tests. Ils peuvent être utilisés pour diagnostiquer la COVID-19 quand les RT-PCR ne sont pas disponibles ou que l'utilité clinique du dépistage serait compromise par des délais trop longs pour recevoir des résultats. La plupart d'entre eux sont des tests immunologiques à flux latéral. Les tests antigéniques détectent les protéines virales (antigènes) du SARS-CoV-2 produites par la réplication du virus dans les sécrétions respiratoires. Cependant, ces tests pourraient donner des résultats faussement positifs en reconnaissant les antigènes d'autres coronavirus humains [153].

Les tests antigéniques se réalisent sur un échantillon prélevé par écouvillonnage nasal. Ils ont l'avantage d'être rapides (10 à 30 minutes), facile d'utilisation et d'interprétation. Ils doivent présenter des sensibilités et spécificités minimales de 80 % et 97 % respectivement. En cas de faux négatif, le résultat devra toujours être confirmé par une RT-PCR, vu le taux relativement bas de la sensibilité [153]. Leurs performances diagnostiques dans la détection des variants sont en cours d'évaluation [149].

Ces tests sont recommandés chez les cas symptomatiques dans les 5 à 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Par ailleurs, ils ne sont pas recommandés chez les cas asymptomatiques sauf chez les cas contacts d'un cas confirmé [153]. Compte tenu de leur réalisation rapide, les tests unitaires antigéniques devraient être utilisés sous forme de Test Diagnostic Rapide (TDR) en laboratoires de biologie médicale (LBM) ou sous forme de Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) par d'autres opérateurs.

- **Tests sérologiques**

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Les Ig totales, ainsi que les IgG seules ou associées aux IgM peuvent être détectées selon les tests utilisés. Les isotypes IgM et IgG sont détectés (figure) dans 7 et 10 jours après l'apparition des premiers symptômes respectivement [155].

Une seconde étude a montré que les IgM apparaissent à partir du 5^{ème} jour et les IgG à partir du 14^{ème} jour suivant le début des symptômes [156].

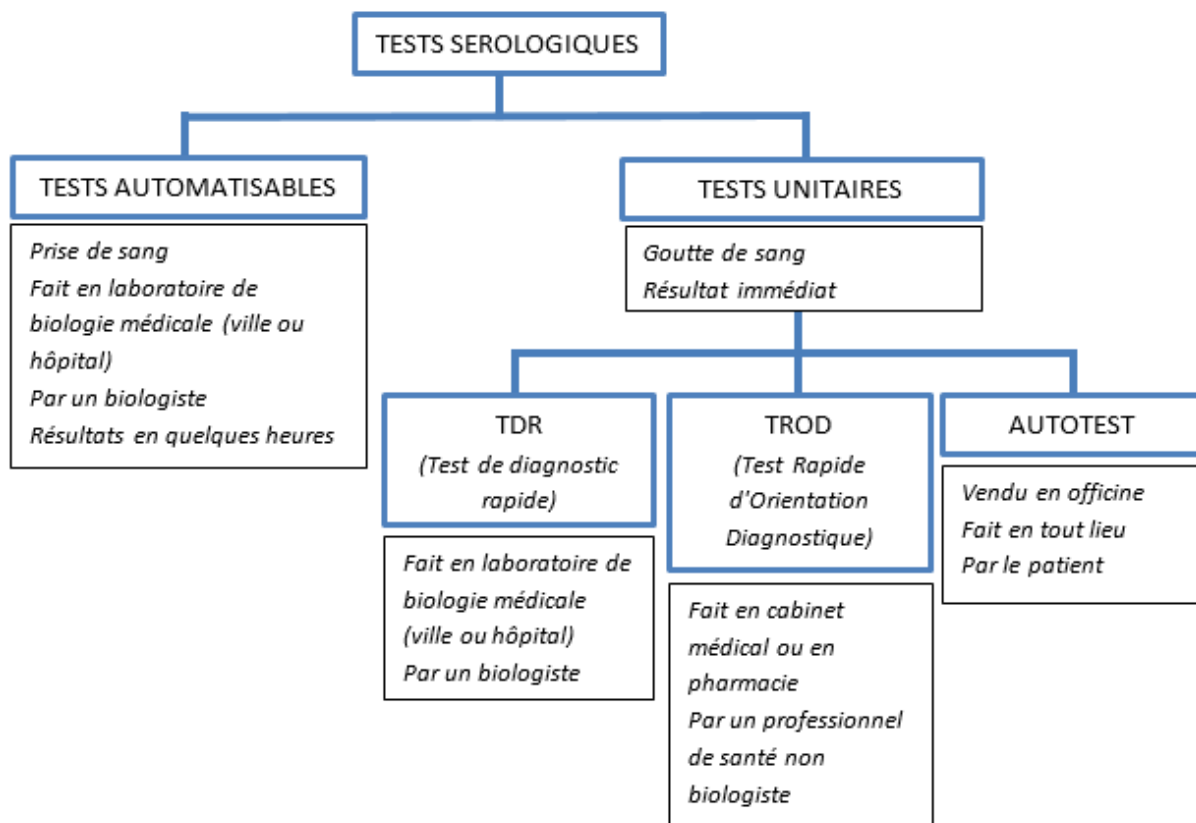


Figure 16 : Différents types de tests sérologiques [154].

La mise en évidence de ces anticorps synthétisés en réponse à l'infection au SARS-CoV-2 témoigne d'une exposition au virus, mais sa durée de persistance est toujours à l'étude. Les tests sérologiques peuvent être utilisés à partir d'une semaine après l'apparition des symptômes et de façon optimale chez tous les patients au 14ème jour, mais ils peuvent présenter une réaction croisée avec d'autres coronavirus humains et donner alors des résultats faussement positifs [157].

Néanmoins, ces tests restent intéressants notamment en cas de négativité de la RT-PCR malgré une forte suspicion de COVID-19 ou pour faire des études épidémiologiques. Ils doivent présenter une sensibilité clinique minimale de 90 à 95 % selon l'usage et une valeur seuil minimale de spécificité clinique de 98 % [158].

- **ELISA :**

C'est une technique immuno-enzymatique de détection réalisée en laboratoire. Elle permet de manière claire de rendre visible une réaction antigène-anticorps au moyen d'une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme antérieurement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux permet une détection précise et la

réalisation d'une gamme en parallèle rend possible la quantification des anticorps présents dans le sang. Néanmoins, cette technique dépend de la température, du pH et de l'éclairement [159].

Les chercheurs Okba et al. se sont basés sur la technique ELISA pour la détection des anticorps dirigés contre les protéines N et S, et aussi les sous-unités S1 et le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SARS-CoV-2 [160]. Ces auteurs ont indiqué que la sous unité S1 est l'antigène le plus spécifique pour le diagnostic de la COVID-19 et que la sous-unité S2 est la plus conservée, jouant ainsi un rôle dans la réactivité croisée avec la protéine S du MERS-CoV [161].

ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes [159] :

- Dans un premier temps, sur une plaque de 96 puits, l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 (la protéine N) se fixe durant toute une nuit dans un fond d'un des puits.
- Ensuite, fixation des anticorps présents dans l'échantillon du patient sur l'antigène.
- Fixation des anticorps humains à doser sur un anticorps de détection.
- Finalement, couplage des anticorps de détection à une enzyme qui, à l'aide de son substrat, le convertit en produit de réaction coloré facilement détectable et mesurable. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente dans l'échantillon et ainsi à la concentration d'anticorps humains à doser.
- **Test rapide de détection d'anticorps :**

Le test rapide pour le diagnostic du SARS-CoV-2 a pour but de détecter qualitativement des IgG et/ou des IgM dans le sang total, le sérum, ou le plasma humain en 10 à 15 minutes environ. Ce test repose sur l'immunochromatographie à flux latéral et disponible sous forme de cassette. En utilisant la force capillaire et la liaison d'un anticorps à son antigène, ce test permet la séparation des composants d'un mélange.

- **Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 :**

Le principe de ce test est fondé sur l'immunochromatographie et une lecture manuelle ou automatisée. Le délai rapide de rendu des résultats (10 à 15 minutes) est le principal avantage. Néanmoins ces tests présentent une sensibilité moins importante que le test PCR, c'est pour cela qu'ils sont recommandés uniquement pour les cas symptomatiques avec une charge virale élevée.

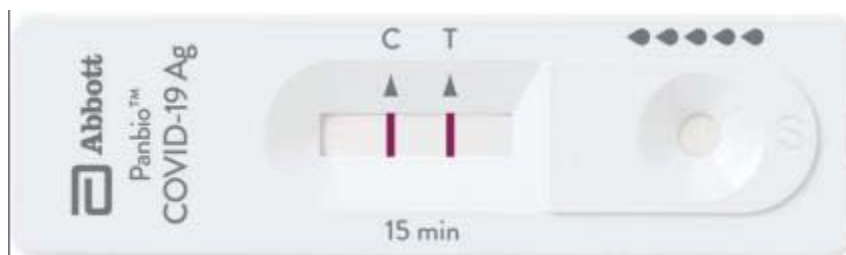


Figure 17 : Exemple de test rapide antigénique [162].

L'étude des anticorps sériques contre le SARS-CoV-2 a montré que le niveau des anticorps commence à augmenter depuis le 5e jour après la déclaration de la maladie et reste élevé pendant un mois. Une séroconversion précoce et un titre d'anticorps élevé sont retrouvés probablement chez les patients présentant des symptômes cliniques moins graves.

Certaines études ont montré que le taux sérique d'IgG augmentait plus tôt que l'IgM alors que certaines études ont rapporté le contraire. Cette incohérence peut être liée au déséquilibre de la sensibilité de tests d'IgM et d'IgG [163].

Les tests sérologiques sont fortement recommandés pour l'évaluation rétrospective de l'infection par le SARS-CoV-2. En effet, la détection de l'anticorps anti-SARS-CoV-2 permet la recherche des contacts ainsi que l'identification de la personne qui a développé la réponse immunitaire à l'infection par le SARS-CoV-2. Elle permet aussi de définir l'immunité collective d'une population et le risque d'infection dans le reste de la population et ceci dans le but d'orienter la politique de santé publique. La sérologie donne également un aperçu dans les études séro-épidémiologiques et le développement d'anticorps thérapeutiques et de vaccins.

Toutefois, il n'est pas recommandé pour l'identification de l'infection actuelle par le SARS-CoV-2 car la réponse des anticorps est généralement déclenchée à la phase tardive de l'infection, la détection d'IgM et/ou d'IgG n'est optimale chez tous les patients qu'à partir de J15 (99% à J28 ++) [162].

4- Diagnostic Radiologique

a- Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique sans injection est l'imagerie de référence dans la maladie de COVID-19. Elle offre de bonnes performances diagnostiques (Se = 90 %, Sp = 91 %), ce qui permet de rattraper d'éventuels faux négatifs de la RT-PCR et également de poser des diagnostics différentiels [164]. La TDM avec injection peut être réalisé en cas de

suspicion clinique d'embolie pulmonaire [165]. La TDM thoracique est recommandée pour le diagnostic précoce des patients suspectés sans preuve RT-PCR. Cependant, elle doit être réservée aux patients testés positifs et suspectés d'avoir des complications, telles des signes de mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée, désaturation...) (figure 18).

L'étude de Li et ses collaborateurs rapporte le tableau d'une pneumopathie souvent bilatérale (95,2 %) avec anomalies scanographiques de localisation sous pleurale et à prédominance postérieure (figure 19). Les anomalies observées sont des images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaississement des parois bronchiques. De plus, les lésions scanographiques dans les formes graves sont étendues [167].

Dans une autre étude, il a été montré une prédominance d'images en verre dépoli au stade initial avec apparition secondaire d'une association de verre dépoli, d'opacité réticulaires et de foyers de condensation [168].

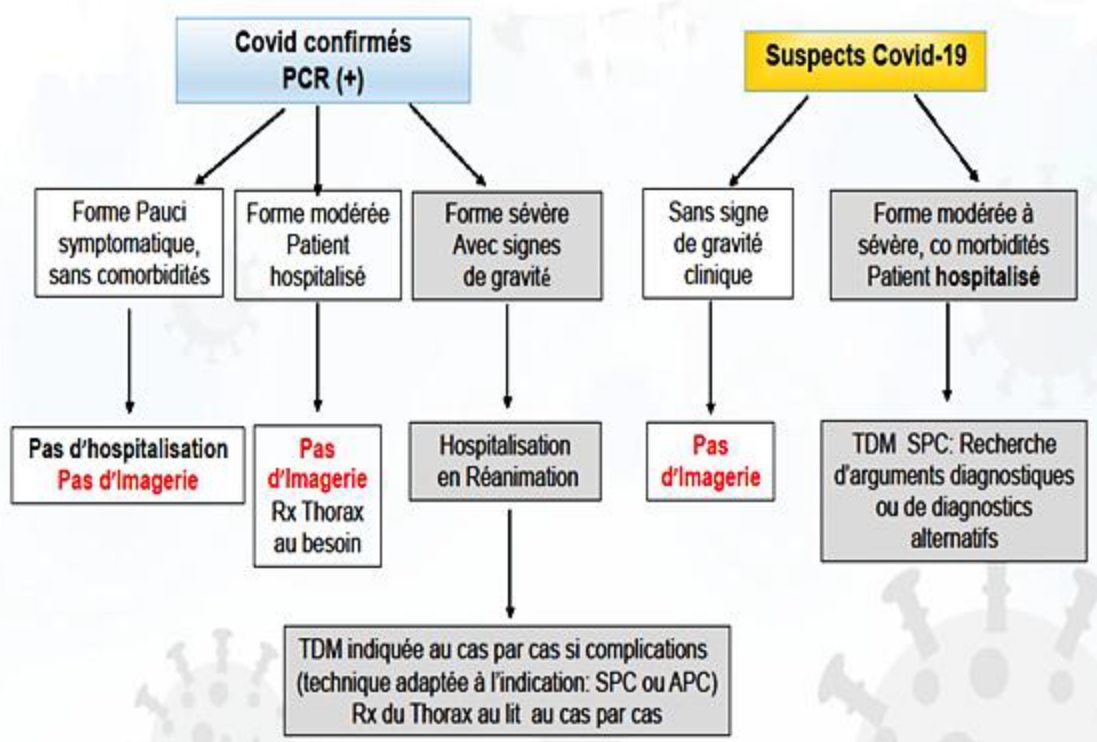


Figure 18 : Algorithme pour imagerie thoracique destiné à la présentation initiale d'un patient atteint ou suspect de COVID-19 [166].

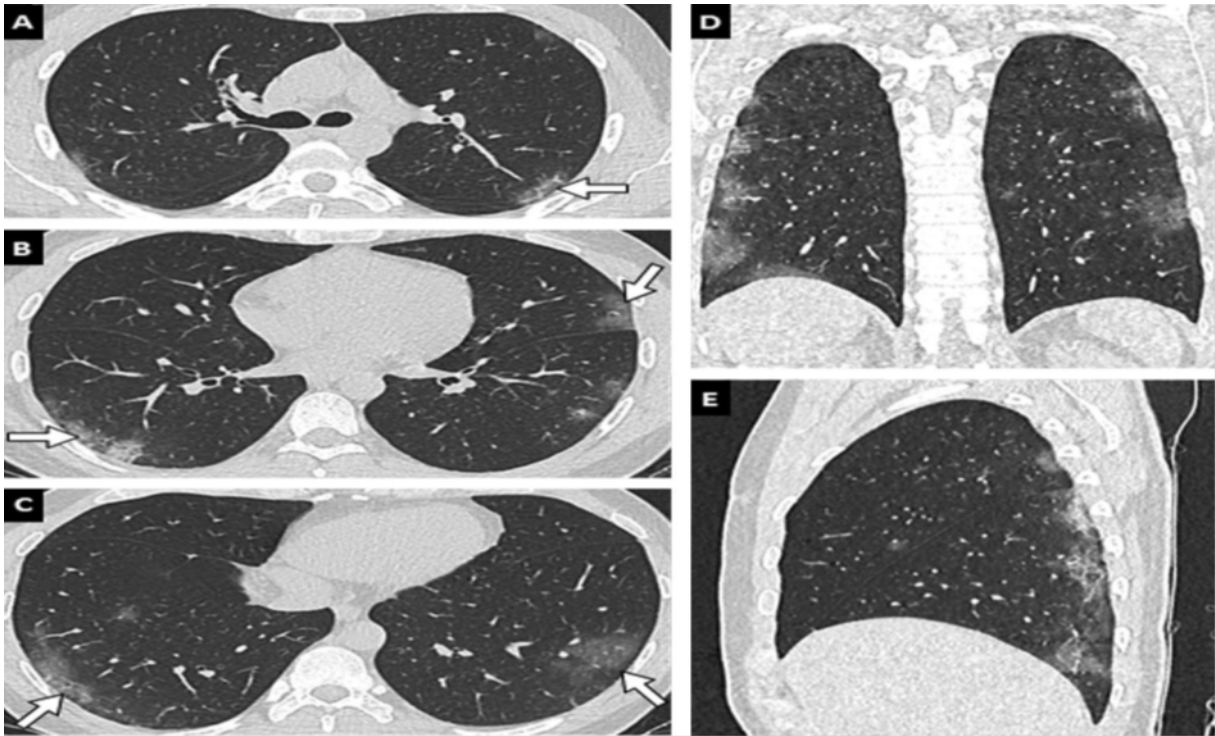


Figure 19 : Présentation scanographique typique de COVID-19 chez un homme de 35 ans. TDM thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales et à prédominance postérieure [165].

b- Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est un outil diagnostique simple, peu coûteux, de faible irradiation et réalisable au lit des patients. Elle garde un intérêt chez les patients de réanimation qui ne peuvent être déplacés au scanner. De même, elle peut être indiquée dans les formes modérées nécessitant une hospitalisation pour la recherche de diagnostics alternatifs expliquant les symptômes présentés par le patient, notamment un pneumothorax ou une pleurésie (figure 20). Chez un homme de 66 ans testé positif pour l'infection à SARSCoV-2, la radiographie thoracique montre des caractéristiques considérées comme typiques de COVID-19 (figure 20).

c- Echographie thoracique

L'échographie thoracique, contrairement au scanner, ne permet pas la distinction entre pneumopathie virale, atteinte bactérienne ou œdème interstitiel d'origine cardiogénique. De plus, elle impose un contact prolongé avec le patient confirmé ou suspect de COVID-19. Ainsi, elle ne doit pas être utilisée pour diagnostiquer ou exclure une infection à SARS-CoV-

2. Cependant, elle garde un intérêt chez les patients de réanimation qui ne peuvent être déplacés au scanner. Son intérêt permettrait d'identifier des complications de la ventilation (pneumothorax) et d'évaluer les épanchements pleuraux [170].

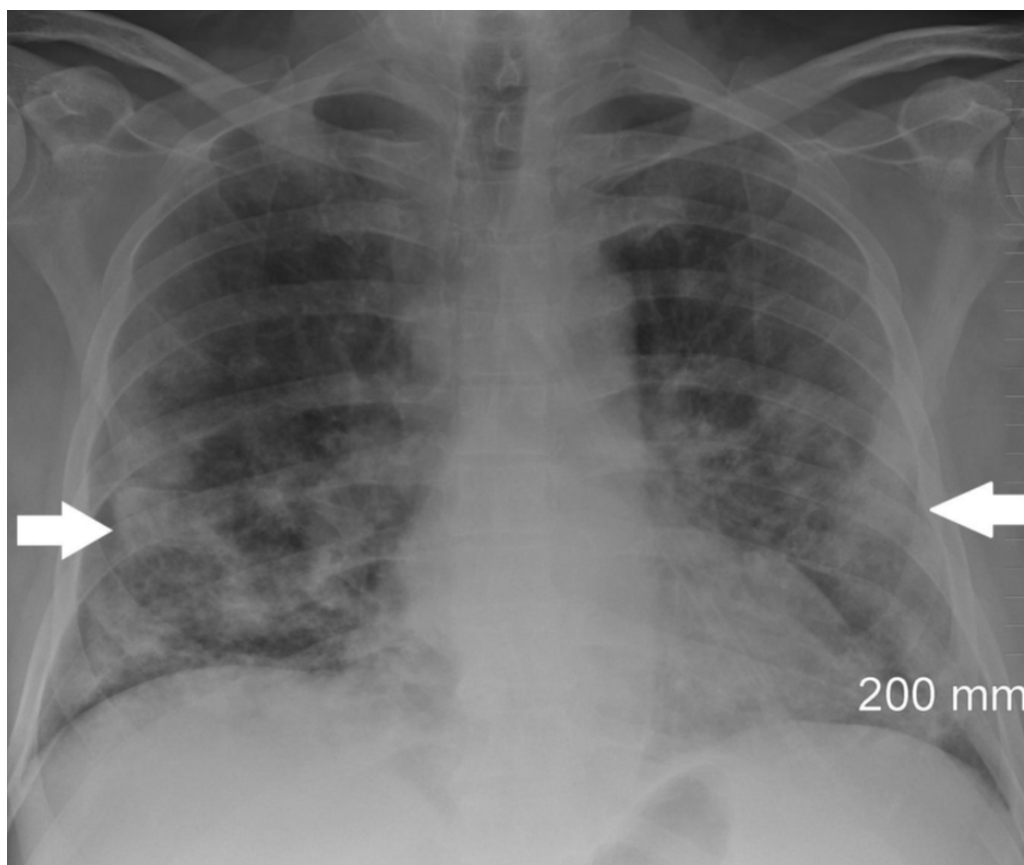


Figure 20 : Radiographie thoracique montrant des opacités périphériques (flèches) bilatérales prédominantes dans les lobes inférieurs avec absence de liquide pleural [169].

5- Prise en charge du COVID-19

a- Mesures préventives

i. Prévention générale

En l'absence de traitement curatif, le traitement de la maladie est essentiellement préventif et symptomatique. Par conséquent, pour empêcher la propagation du coronavirus (SARS-CoV-2), diverses actions préventives ont été conseillées par l'organisation mondiale de la santé et d'autres ministères de la santé dans divers pays. Ces actions préventives comprennent la distanciation sociale, l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI), des masques / écrans faciaux et des désinfectants pour les mains.

ii. Vaccination

La vaccination vise à stimuler le système immunitaire de façon à induire une protection spécifique contre le virus de la COVID, Plusieurs types de vaccins existent :

Les « vaccins à ARN messenger », comme ceux de BioNTech-Pfizer, Moderna ou CureVac, consistent à injecter dans l'organisme des molécules d'ARN messenger », fabriqué en laboratoire. Cet ARN, encapsulé dans des particules de lipides, sans adjuvant chimique, ordonne aux cellules au niveau du site d'injection (principalement les cellules musculaires et les cellules du système immunitaire) de fabriquer une protéine spécifique du virus responsable de la COVID, ce qui activera une réponse immunitaire. Il est ensuite rapidement éliminé.

Les vaccins développés par AstraZeneca et par Janssen reposent quant à eux sur un « vecteur viral non répliatif » : un virus inoffensif qui ne peut se reproduire dans les cellules est utilisé pour transporter le matériel génétique du coronavirus, fabriquant la protéine qui enclenchera une réponse immunitaire.

Les « vaccins à virus inactivé », les plus couramment utilisés, et les « vaccins à virus vivant atténué » reposent sur une injection du virus entier ou d'une partie de virus préalablement rendu inoffensif afin de déclencher une réponse immunitaire en cas d'infection.

L'efficacité du vaccin est généralement rapportée comme une réduction du risque relatif RRR (c'est le rapport entre la différence de risque entre le groupe vacciné et le groupe témoin d'une part et le risque dans le groupe témoin d'autre part). Le classement par efficacité rapportée donne des réductions de risque relatif de 95 % pour les vaccins BioNTech-Pfizer, 94 % pour le Moderna, et 67 % pour les vaccins AstraZeneca [191].

b- Traitement du COVID-19

Il n'existe pour le moment aucun traitement capable d'éradiquer le virus. Le traitement du COVID-19 repose initialement sur la prévention de la contamination. Cependant, la plupart des symptômes de la maladie sont traitables et une prise en charge médicale rapide peut atténuer les risques. Plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation afin d'évaluer de potentiels traitements thérapeutiques pour la COVID-19. Dans environ 80 % des cas, les patients guérissent spontanément, sans avoir besoin de traitement particulier. Les cas les plus graves sont pris en charge dans des unités de soins intensifs à l'hôpital où ils font l'objet d'une surveillance étroite.

Après de nombreuses études confirmant sa capacité de réduction de l'exacerbation de la pneumonie, la durée des symptômes et le retard de la clairance virale, le tout en l'absence d'effets secondaires sévères, la chloroquine est un traitement efficace pour la prévention et le traitement de la pneumonie à COVID-19. L'hydroxychloroquine a probablement la même action sur les virus que celle de la chloroquine puisque le mécanisme d'action de ces deux molécules est identique, et l'hydroxychloroquine peut être prescrite pendant de longues périodes, ce qui serait donc le premier choix dans le traitement du COVID-19.

Actuellement, différents médicaments sont utilisés à travers le monde, Le Protocole thérapeutique comprend :

- La chloroquine (500 mg en deux prises par jour pendant dix jours) ou de sulfate d'hydroxychloroquine, (200 mg en trois doses par jour pendant dix jours).
- L'azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg / jour du deuxième au 7^e jour). Ce traitement est destiné aux patients n'ayant suivi aucune autre thérapie contre le coronavirus. S'il s'avère inefficace, la deuxième option consiste en une association lopinavir / ritonavir 400 mg deux fois par jour, pendant dix jours.
- Des antibiotiques en cas de surinfection bactérienne (amoxicilline, moxifloxacine ou lévofloxacine).

Syndrome coronarien aigue et covid-19

A. Rappel sur le SCA

1- Définition et mécanismes

Le syndrome coronarien aigu est lié à la survenue brutale d'une ischémie myocardique aiguë, qui va évoluer vers la nécrose myocardique en l'absence de prise en charge. On entend par syndrome coronarien aigu (SCA) toute douleur thoracique d'allure angineuse survenant de novo, ou de manière prolongée ou d'aggravation récente chez un patient avec ou sans antécédents coronariens. Dans le cadre des SCA, ces douleurs thoraciques d'origine ischémique sont le plus souvent associées à des anomalies ECG. La survenue d'un infarctus du myocarde au cours de la COVID-19 est prouvée dans de nombreux papiers récemment publiés, il est occasionné par plusieurs mécanismes :

- On distingue l'atteinte myocardique dite indirecte par infarctus de type 1 qui est secondaire à la rupture de plaques d'athéromes préexistantes favorisée par le stress général de l'organisme secondaire à l'infection, cette rupture entraîne la mise en contact du centre lipidique de la plaque d'athérome avec la circulation sanguine, ce qui va déclencher une activation de la cascade de la coagulation et la constitution d'un thrombus. Un certain degré de vasoconstriction réflexe concomitante peut être associé. Tant que le thrombus n'est pas complètement occlusif, on se retrouve en présence cliniquement d'un syndrome coronarien sans sus-décalage persistant du segment (NSTEMI) associant une douleur thoracique et des anomalies de repolarisation à l'ECG. Si le thrombus entraîne une occlusion totale de la lumière de l'artère, il entraîne un syndrome coronarien avec un sus-décalage persistant du segment ST (STEMI).
- On distingue aussi une atteinte myocardique dite indirecte par infarctus type 2 secondaire à l'inadéquation entre apports et besoins myocardique en oxygène en rapport avec la détresse respiratoire, l'orage cytokinique, l'hypoperfusion et la tachycardie occasionnée par l'état de choc secondaire au sepsis.

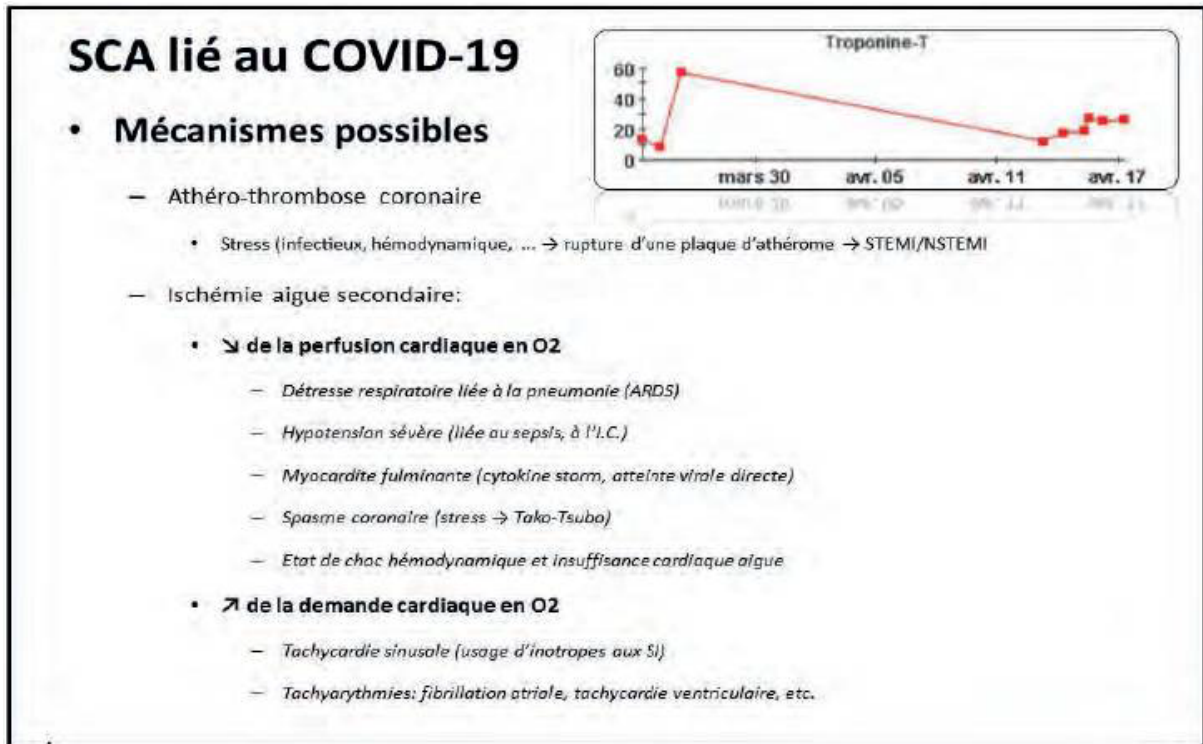


Figure 21: Mécanismes possibles conduisant à un SCA lors qu'un patient est atteint du COVID-19[171] ARDS: syndrome de détresse respiratoire aigu, IC : insuffisance cardiaque.

B. Diagnostic clinique :

1- Douleur :

Le maître symptôme identifié à la prise en charge d'un infarctus du myocarde évolutif est la survenue d'une douleur thoracique. C'est cet événement qui constitue le motif d'appel des secours dans la quasi-totalité des cas.

2- Localisation :

La douleur intéresse la partie antérieure du thorax dans 96% des cas. Elle est médiane et rétrosternale chez plus de trois quart des malades; elle siège volontiers derrière le milieu ou le tiers supérieur du sternum. Le siège est plus rarement atypique : régions latérosternale gauche, scapulaire gauche, interscapulaire, poignet gauche, épigastrique, maxillaire inférieur, hypochondre droit.

3- Irradiations :

La douleur peut rester localisée à son siège initial; souvent elle irradie à une ou deux épaules, au membre supérieur gauche, au cou, au maxillaire inférieur. L'irradiation la plus fréquente mais non spécifique est le membre supérieur gauche (bras, coude, poignets, doigts). Les irradiations dont la valeur diagnostique est la plus grande sont bilatérales et symétriques, aux deux épaules, aux bras, aux avant-bras, aux poignets. Les irradiations maxillaires inférieures ou dorsales médianes (7ème cervicale, 1ère dorsale) sont aussi évocatrices. D'autres irradiations sont possibles mais plus rares : irradiations vers l'épigastre ou les hypochondres.

4- Type de la douleur :

Le plus souvent la douleur est constrictive donnant lieu à certaines comparaisons: étouffement, écrasement ou serrement. Elle peut être ressentie comme une simple pesanteur, voire une brûlure ou une oppression simulant la dyspnée. Dans certains cas, elle se résume par une impression de distension gazeuse terminée par des éructations. C'est une douleur sourde, insistante et constante.

5- Intensité :

Son intensité est variable: très pénible avec sensation de mort imminente ou simple gêne thoracique. Elle doit être évaluée par échelle analogique visuelle (EVA de 1 à 10).

6- Durée :

La gêne thoracique est permanente et résiste à la prise de dérivés nitrés. La définition de la douleur infarctoire implique une durée supérieure à 20 minutes.

7- Mode de déclenchement :

À l'effort ou spontanée.

8- Horaire de survenue :

C'est l'élément déterminant pour la décision thérapeutique ultérieure. Par ailleurs, la douleur peut être absente, en particulier chez le sujet âgé et diabétique, le SCA étant alors découvert tardivement sur un ECG systématique ou révélé d'emblée par une complication (trouble du rythme, œdème aigu du poumon...). Les formes atypiques sont fréquentes par leur topographie, leur intensité ou leur mode de révélation inattendu (asthénie).

Elles sont responsables d'une errance diagnostique et de choix thérapeutiques inadaptés. Une analyse rigoureuse des signes cliniques et ECG, par un praticien expérimenté, doit permettre de poser le diagnostic [172].

Signes associés :

Des troubles digestifs (éruptions, vomissements, douleurs abdominales...) résument parfois la symptomatologie ou encore sueurs, pâleur, lipothymies voir syncopes [172].

Examen clinique :

L'interrogatoire recherche les antécédents du patient, les facteurs de risque cardiovasculaire, les traitements en cours, leur observance ou leur changement récent. Dès cette phase, il faudra rechercher les éléments permettant de décider de la stratégie de reperfusion : délais de prise en charge, temps d'accès au plateau technique de cardiologie interventionnelle, contre-indications à une éventuelle fibrinolyse [172].

L'examen clinique est le plus souvent normal et peu contributif. La mesure des paramètres vitaux et l'auscultation démasqueront un éventuel œdème pulmonaire ou une mauvaise tolérance hémodynamique laissant suspecter un choc cardiogénique. Il faut également rechercher des signes d'insuffisance cardiaque droite qui signent une atteinte du ventricule droit au cours d'une nécrose inférieure et l'apparition d'un souffle cardiaque traduisant une possible complication mécanique [172].

La découverte d'un souffle cardiaque faisant suspecter une complication par rupture de pilier de la valve mitrale conduit à orienter la prise en charge du patient vers une structure disposant d'un plateau de chirurgie cardiaque en plus de la salle d'angioplastie [172].

C. Diagnostic para-cliniques :

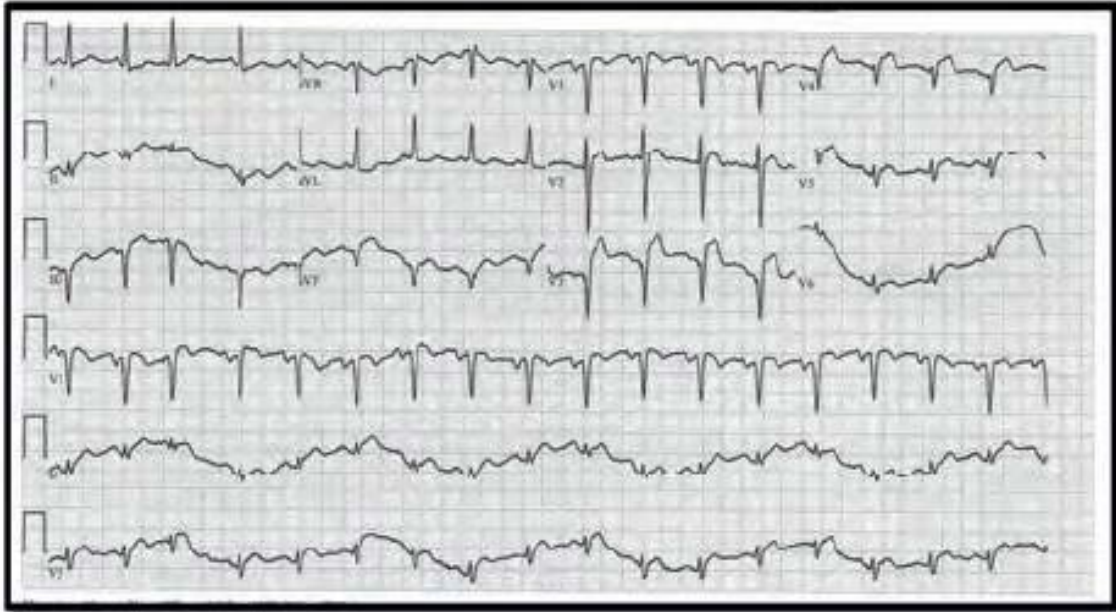
1- L'ECG :

a- En cas d'un SCA avec sus décalage persistant du ST (STEMI) :

A l'ECG on trouve un sus décalage récent du segment ST (point J) systématisé à un territoire coronaire (au moins 2 dérivations) supérieur à 2 mm dans les dérivations précordiales (V1, V3), et supérieur à 1mm dans les autres dérivations périphériques ; permanent.

Les signes ECG sont localisateurs du territoire qui a présenté l'infarctus.

Chez un patient présentant une douleur thoracique, un ECG per-critique normal élimine un syndrome coronarien aigu.



ECG :rythme sinusal normal, 104/min. Intervalle PR 150ms. Présence d'un sus-décalage du segment ST antérieur (V1 à V4), associé à une image d'une séquelle d'infarctus antérieure et inférieure (DIII, aVF).

b- En cas d'un SCA sans sus décalage du segment ST (NSTEMI) :

L'ECG per-critique retrouve des anomalies ECG qui ne sont pas un sus décalage persistant du segment ST :

- Sous décalage ST supérieur à 1 mm dans une ou plusieurs dérivations.
- Onde T négatives, onde T positives et pointues.

Les anomalies ECG sont localisatrices du territoire de l'ischémie.

L'ECG post critique peut être normal ou anormal.

Un ECG enregistré pendant un épisode de douleur thoracique peut être entièrement normal éliminant a priori l'étiologie coronarienne de la douleur thoracique (DL) et doit évoquer d'autres causes de DT.

2- Examens Biologiques

a- La Troponine

- **En cas d'un SCA avec sus décalage persistant du ST (STEMI) :**

Il ne faut pas tenir compte du dosage de la troponine à la phase précoce, surtout pour décider la reperfusion myocardique en urgence, décision dépendante uniquement de signes cliniques (la douleur thoracique) et électriques (le sus décalage à l'ECG) ; étant donné sa cinétique dans le sang.

- **En cas d'un SCA sans sus décalage du segment ST (NSTEMI) :**

Le dosage de la troponine est obligatoire

On peut également utiliser 2 dosages de troponine ultrasensible à 1 heure d'intervalle pour confirmer ou éliminer un SCA ST-.

Outre son aide au diagnostic (lorsqu'il est cliniquement probable), la troponinémie a une valeur pronostique (risque intermédiaire) et thérapeutique (indication d'un traitement anti-GPIIb/IIIa).

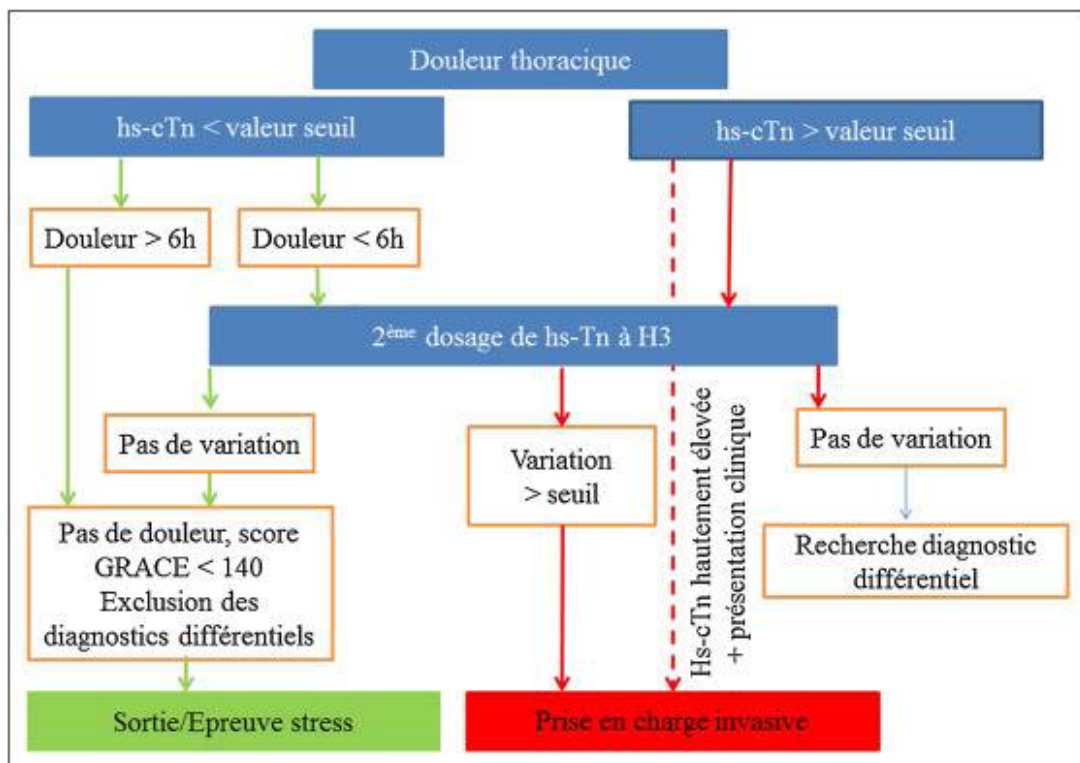


Figure 22 : Algorithme recommandé de principes de l'utilisation de 2 dosages de troponine ultrasensible à 3 heures d'intervalle.

b- Autres examens

- Bilan biologique : En dehors du contexte de l'urgence, il faut faire un bilan lipidique et une hémoglobine glycosylée HBA1C, pour évaluer le risque cardiovasculaire, une NFS pour éliminer une anémie, un bilan d'hémostase, un ionogramme sanguin avec un bilan hépatique.
- Radio de thorax : Pour éliminer un diagnostic différentiel et chercher une cardiopathie préexistante.
- L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) : pour évaluer la fonction du ventricule gauche segmentaire et globale du patient et pour chercher autres diagnostics différentiels à savoir une péricardite, une embolie pulmonaire une dissection aortique.

3- Les interactions entre le SARS-CoV-2 et le système cardiovasculaire

Les interactions entre le SARS-CoV-2 et le système cardiovasculaire sont schématisés sur la figure :

a- Interactions directes :

Liées aux réponses de l'organisme à l'inflammation systémique, à la décharge de cytokines (entre J6 et J8) et à la liaison entre le virus et les cellules exprimant certains récepteurs dont celui de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. En effet, Les infections SARS-CoV seraient déclenchées par la liaison d'une protéine virale à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, très présente dans les poumons mais également dans le coeur, localisé dans les macrophages, l'endothélium vasculaire, le muscle lisse et les myocytes (acute myocardial injury) décrite par les auteurs chinois mimant un SCA avec élévation des marqueurs enzymatiques mais sans obstruction coronaire ni atteinte contractile et d'évolution péjorative.

En pratique, cette interaction directe se manifeste le plus souvent par de l'hypotension, de la tachycardie ou de la bradycardie, des arythmies (fibrillation atriale essentiellement) et des morts subites.

b- Interactions indirectes :

Liées à l'inflammation systémique à l'origine de déstabilisation de plaques d'athérome (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et d'inflammation du myocarde

(myocardite) mais aussi à un aspect procoagulant pouvant favoriser des thromboses de stent et entraîner des manifestations thromboemboliques.

L'infection COVID-19 peut donc être responsable d'une déstabilisation des pathologies cardiovasculaires chroniques en rapport à une augmentation des besoins métaboliques et une diminution des réserves cardiaques. Les patients les plus à risque seraient les coronariens et ceux ayant une insuffisance cardiaque (notamment avec une dysfonction ventriculaire gauche) [173 ; 174].

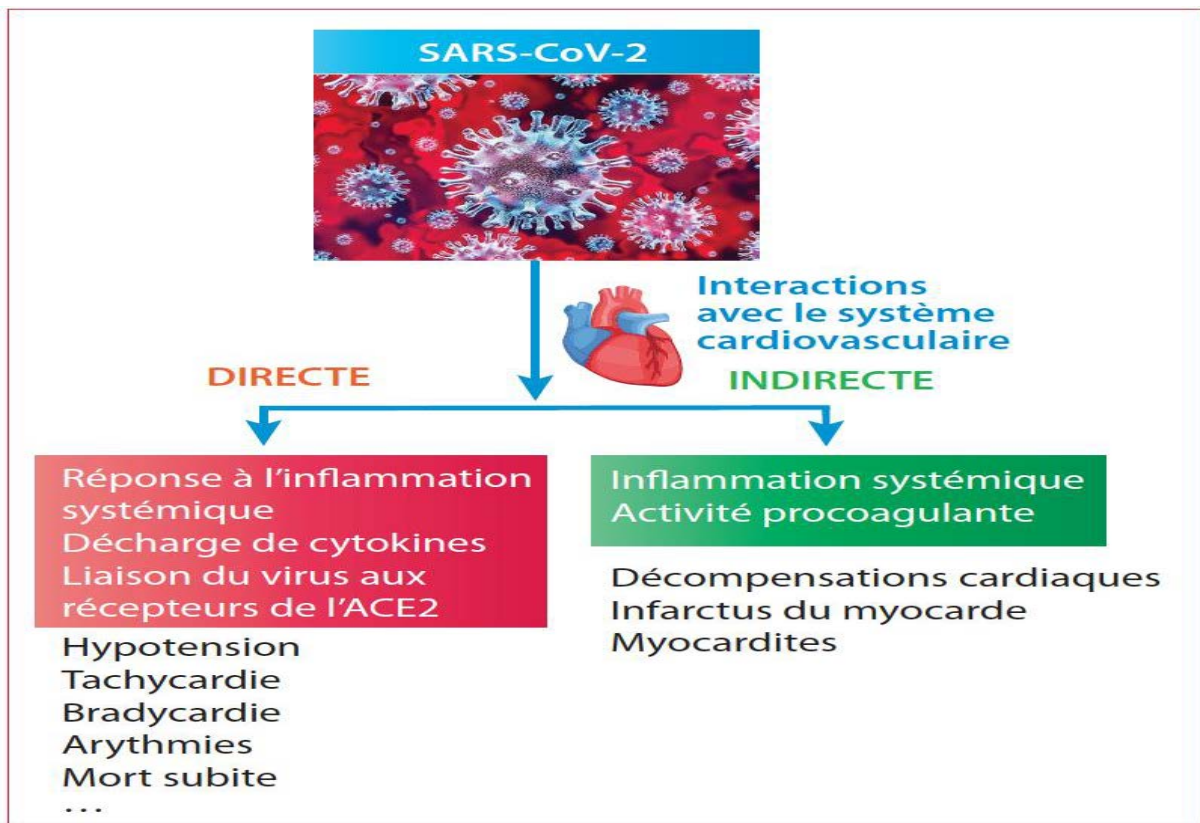


Figure 23: mécanisme du SCA au cours du COVID-19.

4- Association entre la COVID-19 et les dommages du myocarde :

Le cœur est devenu l'une des complications les plus graves de la COVID-19 qui augmente considérablement la mortalité globale de ces patients [175].

Plusieurs facteurs cliniques liés à l'infection virale pourraient causer des dommages cardiaques, dont l'infection du myocarde, la réaction inflammatoire à l'infection, la déstabilisation d'une plaque coronarienne, la production d'une tempête de cytokines pro inflammatoires, l'hypercoagulabilité, la stimulation du système sympathique et le stress hypoxique (voir la figure 1). De plus, certains traitements expérimentaux contre la COVID-19

ont des toxicités cardiovasculaires connues et/ou interagissent avec des médicaments cardiovasculaires [176- 177].

Les dommages cardiaques pourraient être déduits d'une élévation de bio marqueurs sériques comme la troponine, d'anomalies à l'électrocardiogramme et/ou d'une dysfonction cardiaque mise en évidence par l'imagerie [177, 178]. Alors qu'une élévation du niveau sanguin de la troponine est un indicateur sensible et spécifique du dommage cardiaque [208], la fréquence d'une perturbation de la troponine et sa cinétique de largage sanguin, dans le contexte d'une atteinte par la COVID-19, ne sont pas encore bien caractérisées [179].

Toutefois, selon Madjid et al., les cas de COVID-19 les plus critiques, qui comportent une réponse inflammatoire plus importante, sont aussi ceux qui comportent des effets plus sévères sur le système cardiovasculaire [180].

De même, les données probantes préliminaires suggèrent que la présence de dommages cardiaques par des mécanismes pathogéniques divers est associée à un risque accru de mortalité dans la présente pandémie [180].

Selon leurs analyses, Ruan et al. ont conclu que des patients ayant la COVID-19 ont pu décéder d'une myocardite fulminante ou d'une tempête de cytokines pro inflammatoires activées par le coronavirus [181]. Cependant plusieurs auteurs soulignent que les données probantes disponibles sont limitées et que davantage d'investigations pathologiques sont nécessaires pour comprendre les mécanismes des dommages myocardiques chez les patients atteints de COVID-19 [182, 179, 183].

De plus, il est à noter que plusieurs de ces études présentaient un échantillonnage restreint et largement concentré en Chine, dans la région du bassin initial de pandémie. Toutes les études rapportées sont rétrospectives ; il existe donc un potentiel de surestimation de la proportion des patients ayant subi un dommage cardiaque en conséquence d'une mesure plus fréquente de troponine chez les patients plus malades ou avec des symptômes d'ischémie [184].

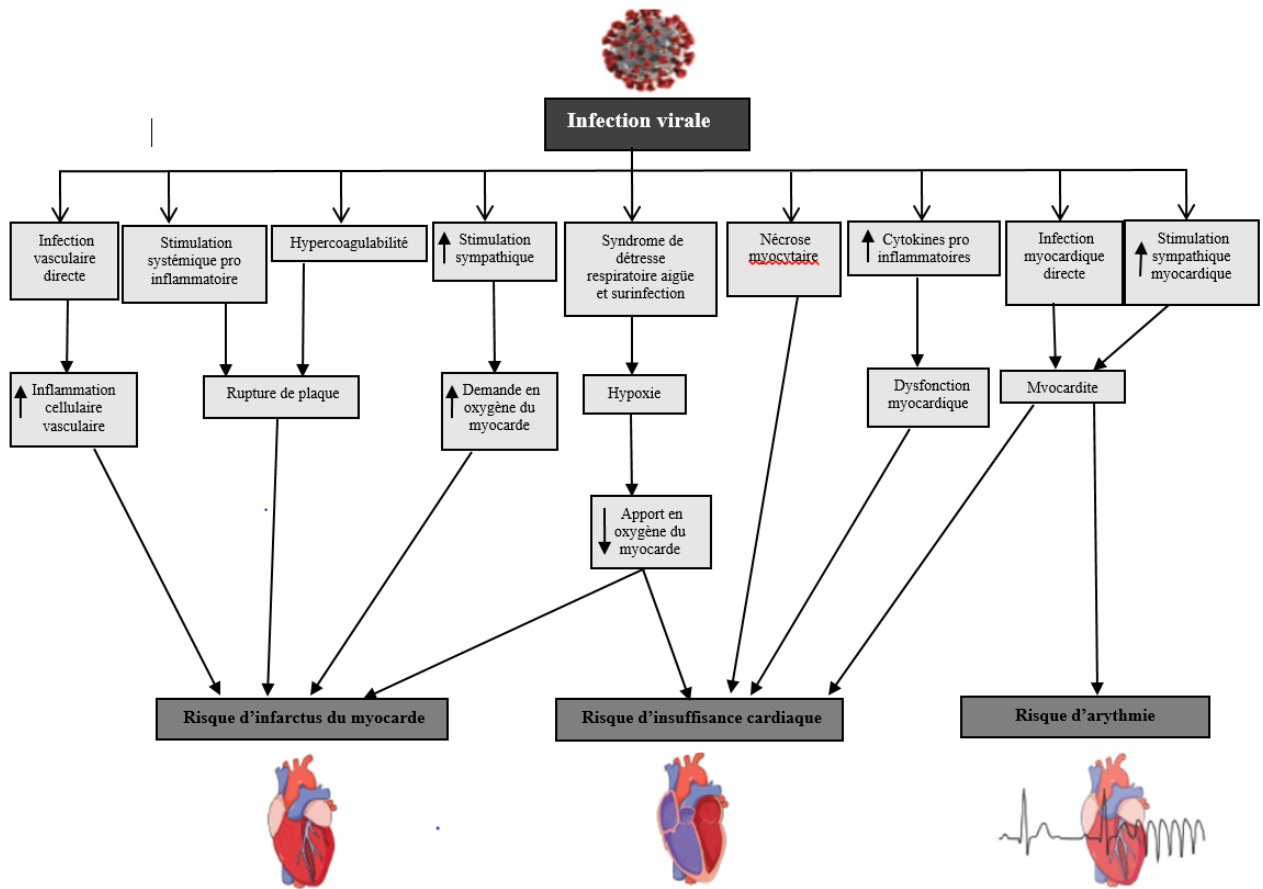


Figure 24: Mécanismes potentiels d'effets aigus d'une infection virale sur le système cardiovasculaire [180].

D. Prise en charge thérapeutique des syndromes coronariens aigus (SCA) au cours de la covid-19 :

Des auteurs italiens ont décrit des cas de NSTEMI (syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST) testés positifs pour COVID-19 [185]. Mais jusqu'à ce jour aucun cas de SCA dans le cadre de COVID-19 n'a été décrit. Toutefois, les formes graves du COVID-19 peuvent présenter un risque de rupture de la plaque d'athérome [186] d'où le développement d'un protocole de soins pour Les patients admis pour SCA dans le cadre d'un COVID-19 [187] présenté dans les figures ci-dessous 25 et 26.

Dans le cadre de la pandémie à COVID-19, une baisse importante des cas de patients avec un SCA a été observé dans plusieurs pays dont la France, cette baisse a été expliquer d'une part par la diminution de l'activité physique lors du confinement et donc le baisse des facteurs de stress susceptibles d'entraîner une rupture de la plaque d'athérome, et d'autre part

par la crainte du contagion à l'hôpital ce qui pousse les patients à consulter peu même en présence de symptômes.

5- Prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST (NSTEMI)

a- Stratification du risque :

La première étape après avoir posé le diagnostic d'un NSTEMI est de stratifier le risque ischémique et le risque hémorragique.

Le risque ischémique renseigne sur le risque d'évolution vers un STEMI ou vers le décès, il s'évalue par le score de GRACE qui prend en compte l'âge, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la créatinémie, l'arrêt cardiaque à l'admission, l'existence d'un sous décalage du segment ST, l'élévation de la troponine. Alors que le risque hémorragique s'évalue par le score de CRUSADE.

L'estimation du risque est importante pour évaluer les délais de Prise en charge, pour choisir la stratégie de reperfusion.

Stratification du risque ischémique
Risque ischémique très élevé si : <ul style="list-style-type: none">▪ Instabilité hémodynamique ou choc cardiogénique▪ Arythmies menaçantes (TV répétées, FV) ou arrêt cardiaque▪ Douleur récurrente ou réfractaire au traitement médical▪ Complications mécaniques de l'IDM▪ Insuffisance cardiaque aiguë▪ Variation récurrente des ondes ST-T dynamiques, en particulier avec élévation intermittente du segment ST
Risque ischémique élevé si : <ul style="list-style-type: none">▪ Augmentation ou diminution de la troponine cardiaque compatible avec un IDM▪ Variations dynamiques du segment ST ou de l'onde T (symptomatiques ou silencieuses)▪ Score GRACE > 140
Risque ischémique intermédiaire si : <ul style="list-style-type: none">▪ Diabète▪ Insuffisance rénale (DFG < 60 mL/minute/1,73 m²)▪ FEVG < 40% ou insuffisance cardiaque congestive▪ Angor précoce post-infarctus▪ Antécédent d'angioplastie▪ Antécédent de pontage aorto-coronaire▪ Score GRACE intermédiaire (entre 109 et 140)
Risque ischémique faible si aucun des items ci-dessus

Figure 25 : stratification du risque ischémique au cours d'un NSTEMI [188].

• **Traitement médicamenteux systématique :**

Les Dérivés nitrés : Indiqués pour soulager la douleur, et ils sont administrés par voie sublinguale ou par voie Intraveineuse

La Morphine : Il est administré par voie intraveineuse ou par voie sous cutanée a la dose de 3 à 5 mg, si la douleur est importante non calmée par les dérivés nitrés.

Les Bêtabloquants : Indiqués de manière systématique dans le NSTEMI sauf si contre-indication (choc cardiogénique, oedème aigu du poumon, asthme, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, bradycardie).

L'Aspirine : Administré à la dose de 150 à 300 mg en per os puis 75 à 100 mg par jour.

Inhibiteurs des récepteurs P2Y12 : Soit le Ticagrelor BRILIQUE avec administration d'une dose de charge initiale de 180 mg (2cp de 90mg) dès confirmation du diagnostic, puis 1cp à 90mg 2fois par jour.

Soit le Clopidogrel PLAVIX 75mg : dose de charge de 600mg puis 75 mg par jour.

Alors que le Prasugrel EFIENT ne doit pas être utilisé tant que la coronarographie n'a pas été réalisée.

- **Traitement Anticoagulant :**

Fondaparinux ARIXTRA en première intention à la dose de 2,5 mg en 1 seule injection sous cutanée par jour, contre indiqué si DFG inférieur 20 ml/min/1,73 m², sinon utiliser l'héparine bas poids moléculaire HBPM (par voie sous cutanée a dose curatives 1mg/kg toutes les 12 heures) ou l'héparine non fractionné HNF.

- **Revascularisation :**

Dans le NSTEMI, il n'y a pas d'indication à la thrombolyse.

En dehors du contexte du COVID 19 et Dans la plupart des cas, une coronarographie est réalisée et permet d'objectiver la lésion coupable et ainsi la traiter par mise en place d'un stent actif le plus souvent.

Il n'y a pas de revascularisation dans des cas rares o les lésions coronariennes retrouvées sont très distales, survenant sur des artères de petit calibre, non accessibles à un geste d'angioplastie. On optera alors dans ces cas à un traitement médical.

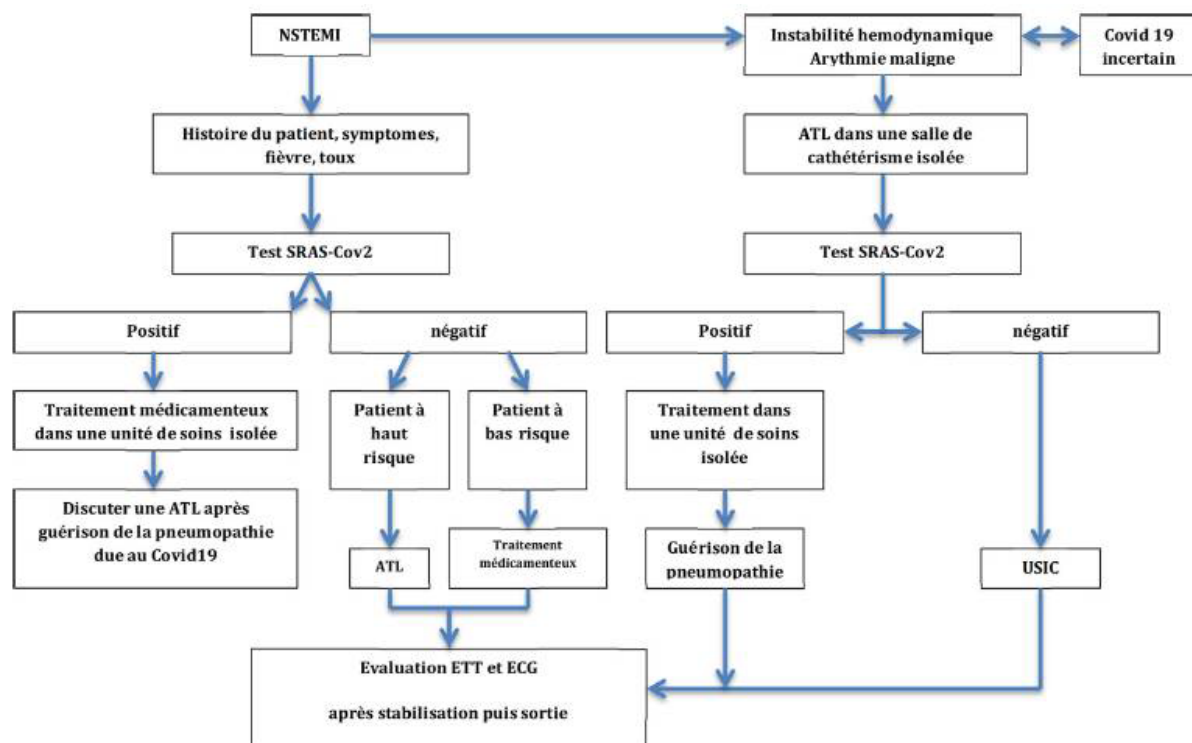


Figure 26 : Prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST NSTEMI dans le COVID-19 [189].

b- Prise en charge du syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST (STEMI)

i. Traitement médicamenteux initial

ASPIRINE systématique : 150 mg à 300 mg en per os, puis 75 mg par jour

Inhibiteur des récepteurs P2Y12 à l'ADP, systématique :

- **En cas de décision d'angioplastie primaire :**
 - Soit Ticagrelor BRILIQUE avec administration d'une dose de charge initiale de 180 mg (2cp de 90mg), puis 1cp à 90mg 2fois par jour.
 - Soit Prasugrel EFIENT avec administration d'une dose de charge de 60 mg puis 1cp/jour (10mg), contre indiqué si ATCDS d'AVC ou d'AIT, cirrhose Child C, âge supérieur ou égal à 75 ans.
 - Clopidogrel PLAVIX 75 mg : dose de charge de 600 mg (8cp) puis 1cp/jour, Si le Ticagrelor et le Prasugrel sont non disponibles.
- **En cas de décision de thrombolyse :**

- Clopidogrel PLAVIX 75 mg : dose de charge de 300 mg (soit 4 cp) puis 1cp/j à partir de J1/
- Ticagrelor et Prasugresol sont contre indiqués.

Traitement anticoagulant systématique

- En cas de décision d'angioplastie primaire :

En première intention : HNF 70 UI/kg en bolus

HBPM à doses curatives : Enoxaparine LOVENOX 0,5 mg/kg en iv puis relais sous cutané à doses curatives.

- En cas de décision de fibrinolyse :

HNF à la dose 60 UI/kg en bolus IV (4000 UI maximum), puis relais intraveineux à la seringue électrique 12 UI/KG pour une TCA cible à 2.

HBPM à doses curatives : si l'âge du patient est inférieur à 75 ans il faut donner un bolus intraveineux de 30 mg puis relais sous cutané à doses curatives 1 lg/kg toutes les 12 heures jusqu'à revascularisation. Si l'âge du patient est supérieur à 75 ans on ne donne pas de bolus, mais on donne 0,75 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à revascularisation.

ii. Revascularisation

- **L'Angioplastie primaire (ATL):** Coronarographie réalisée en première intention avec angioplastie et mise en place d'un stent actif au niveau de la lésion coupable, réalisé dans les 12 heures après le début des symptômes, sans qu'aucune thrombolyse préalable n'ait été réalisée. Elle permet de récupérer un flux coronaire satisfaisant dans la majorité des cas avec un risque hémorragique moindre que celui de la thrombolyse. Cependant la réalisation de l'angioplastie primaire nécessite un centre spécialisé avec une salle de cathétérisme équipée. La réalisation de l'angioplastie primaire chez un patient infecté par le SARS CoV-2 est difficile vu le risque de contagion et la gravité de l'état clinique des patients.
- **La Fibrinolyse médicamenteuse :** La fibrinolyse médicamenteuse est d'autant plus efficace qu'administrée précocement, sous réserve d'une certitude diagnostique et de l'absence de contre-indications. Elle permet d'améliorer la fonction ventriculaire gauche. Son efficacité est optimale au cours des 2 premières heures qui suivent le début des symptômes.

CI Absolues	CI Relatives (estimer le rapport bénéfice/risque +++)
<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie cérébro-méningée (à vie) • AVC ischémique < 6 mois • Malformation vasculaire ou tumeur cérébrale • Traumatisme sévère récent (< 1 mois) : chirurgie, accouchement, TC, fracture... • Saignement gastro-intestinal < 1 mois • Coagulopathie connue, pathologie de l'hémostase • Dissection aortique • Ponction d'organes non compressibles (foie, ponction lombaire) < 24 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • AIT < 6 mois • Traitement anticoagulant oral en cours • Grossesse ou 1^{ère} semaine du <i>post-partum</i> • HTA non contrôlée (> 180/110 mmHg) • Insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose) • Endocardite infectieuse • Ulcère gastroduodénal actif • Réanimation prolongée ou traumatique

Figure 27: Les contre indications de la fibrinolyse médicamenteuse [188].

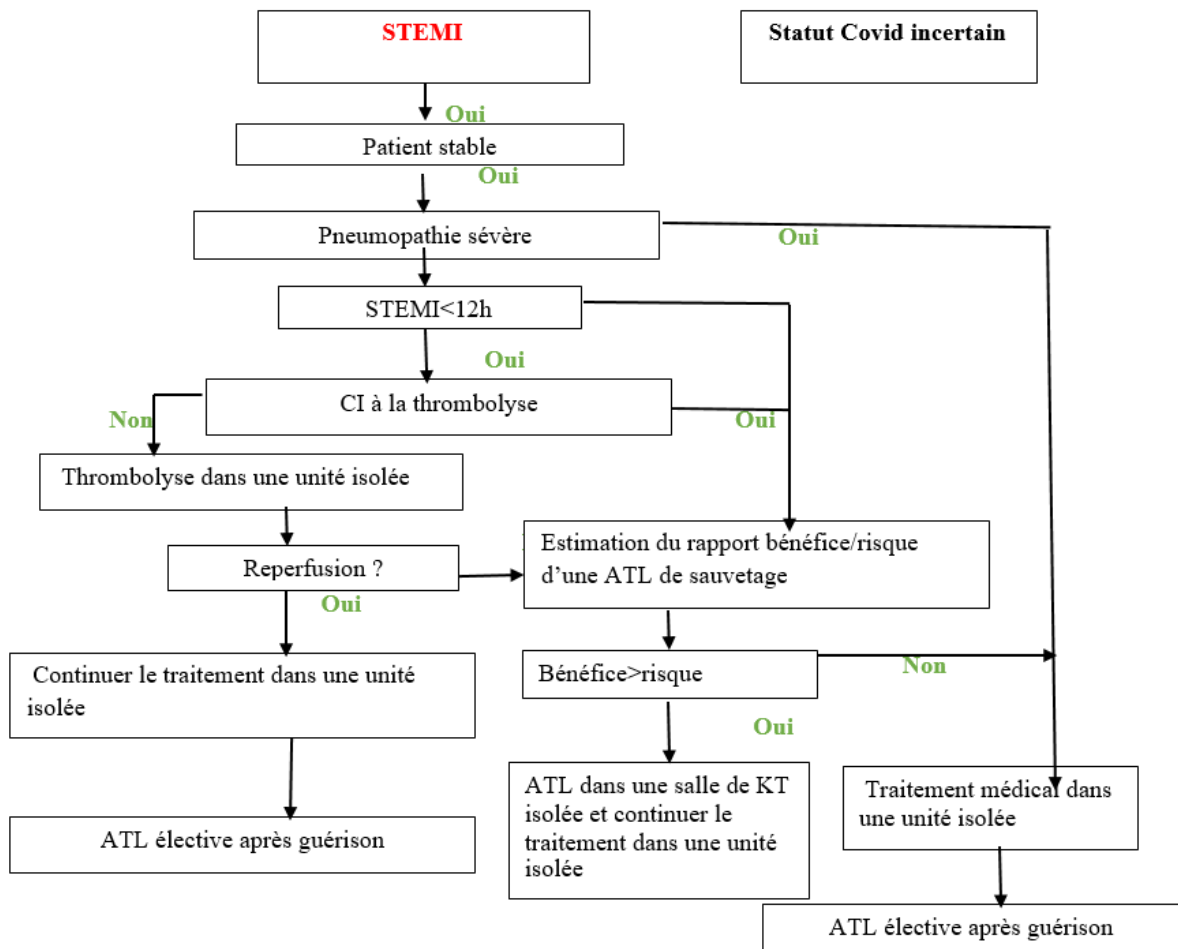


Figure 28 : Algorithme de prise en charge des STEMI en période de Pandémie COVID-19 [190].

ETUDE PRATIQUE

A. OBJECTIFS :

1- Objectif général :

L'étude vise à identifier la prévalence de l'infection au SARS-cov2 chez les patients atteints du SCA ST+ dans le service de cardiologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

2- objectifs spécifiques :

- Analyse générale du syndrome coronarien ST+.
- Constatations des facteurs de risques chez les patients atteints du SCA ST+.
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de COVID-19 /SCA ST+.
- Décrire le lien entre la COVID 19, SCA ST+
- Décrire les facteurs de risque cardiovasculaires des patients atteints de COVID-19, SCA ST+.

B. Matériels et Méthodes :

1- Matériels :

a- Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée au CHU Tlemcen dans le service de cardiologie.

b- Critères d'inclusion :

Tous les patients hospitalisés dans le service de cardiologie au niveau du CHU Tlemcen pour SCA ST+.

c- Critères d'exclusion :

- Tous les patients SCA ST- .
- Tous les patients non SCA ST+.

2- Méthodes :

a- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective des patients hospitalisés au service de cardiologie CHU Tlemcen pour SCA ST+.

b- Période d'étude :

Les données ont été collectées entre le 1er octobre 2021 et le 31 décembre 2021.

c- Echantillonnage et population d'étude:

L'échantillon n'a pas été calculé au préalable. Il était composé de l'ensemble des patients hospitalisés pour SCA ST+ durant notre période d'étude.

d- Variables mesurées :

- Variables sociodémographique, âge et sexe.
- Facteurs de risques cardio-vasculaires : HTA, Diabète, Dyslipidémie, ANTCD et Hérité coronaire, Tabac.
- ANTCD de la COVID-19.
- Moyens diagnostics de la COVID-19 : PCR, Scanner
- Les complications liées au SCA ST+ /COVID+

C. Résultats :

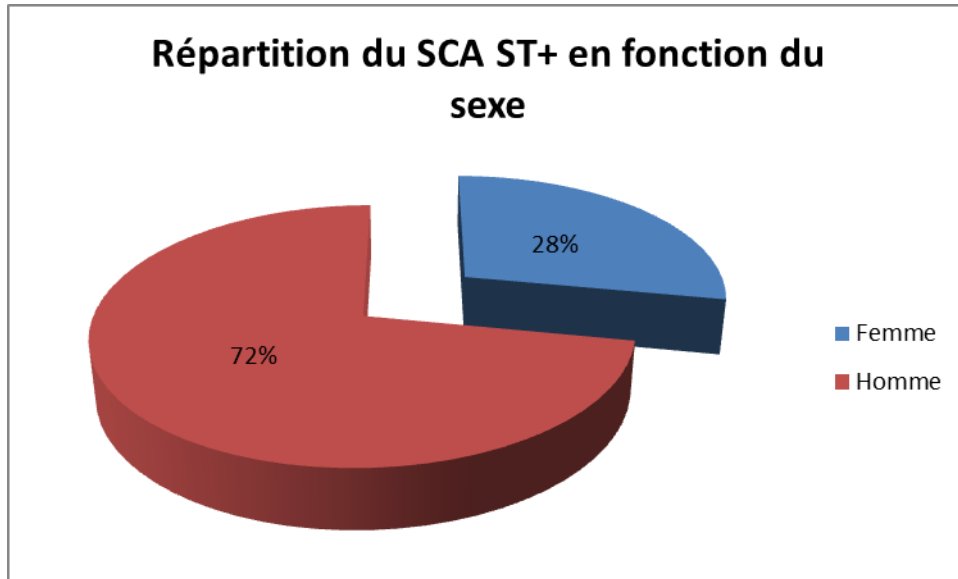
1- Analyse globale du SCA ST+ :

a- Nombre total des patients atteints du SCA avec ST+ :

Pendant la période d'octobre 2021 au Décembre 2021, 50 patients ayant un SCA ST+ ont été admis au service de cardiologie CHU Tlemcen.

b- Répartition des cas de SCA avec ST+ en fonction de sexe:

- ❖ Parmi 50 patients, 14 femmes sont atteintes du SCA avec ST+ soit un pourcentage de 28% et 36 hommes correspondant à 72%.



c- Distribution des cas étudiés en fonction de chaque tranche d'âge:

Tranches d'âge	Nombre des cas atteints de SCA ST+	Pourcentage des cas du SCA ST + selon le sexe	
		Femme	Homme
35-60 ans	21 (42%)	4 (19%)	17 (81%)
60-75 ans	24 (48%)	9 (37.5%)	15 (62.5%)
>75 ans	5 (10%)	1 (20%)	4 (80%)

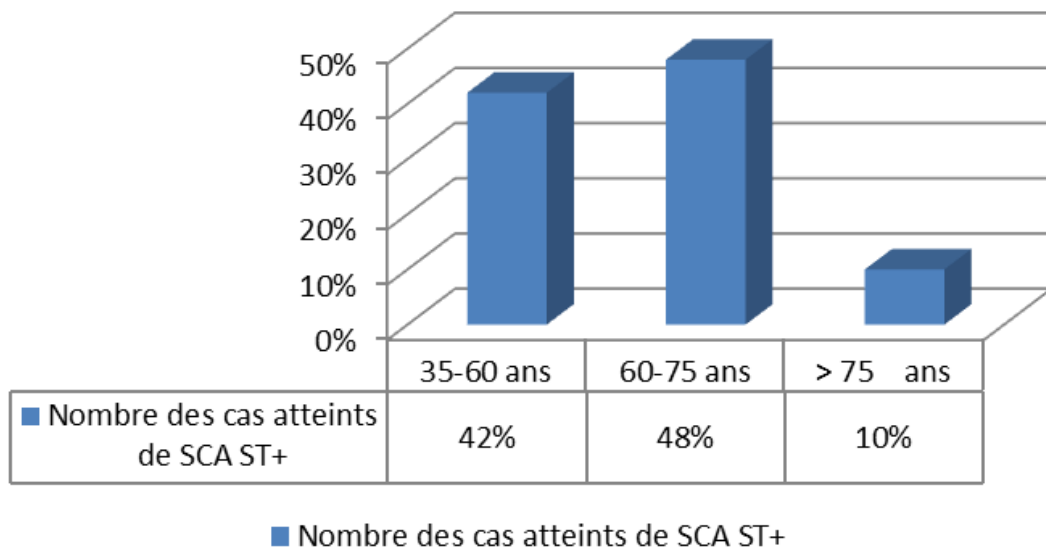
Tableau 2 : Répartition des SCA ST+ selon le sexe.

❖ Les deux tranches d'âge les plus touchées par le SCA avec ST+ sont ceux de 35 à 60 ans et 60-75 ans à raison de 42% et 48% successivement.

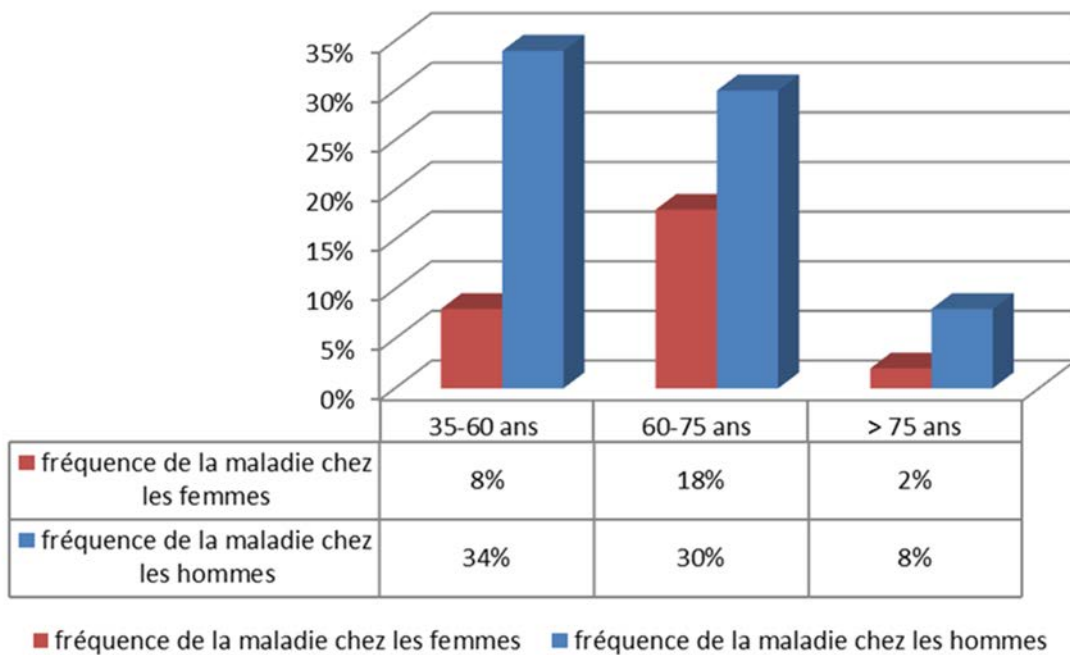
tranche d'age	fréquence de la maladie chez les femmes	fréquence de la maladie chez les hommes
35-60 ans	8%	34%
60-75 ans	18%	30%
> 75 ans	2%	8%

Tableau 3 : Fréquence du SCA ST+ selon l'âge.

% de cas atteints de SCA ST+



% selon le nombre total de SCA ST+

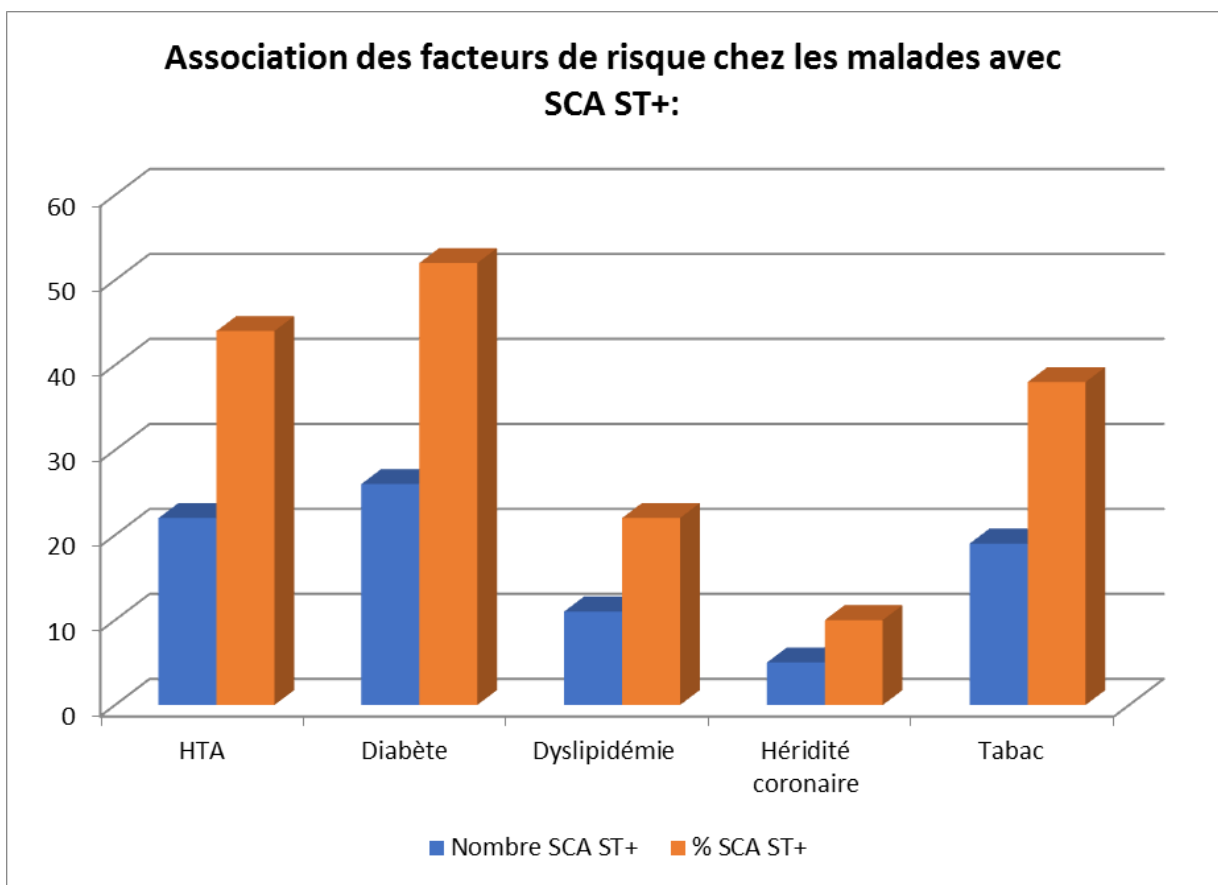


- ❖ Les femmes sont plus exposées de faire un SCA avec ST + dans la tranche d'âge de 60-75 ans, tandis que les hommes sont plus exposés dans la tranche d'âge 35-60ans avec un pourcentage de 18% et 34% respectivement.

d- Association des facteurs de risque chez les malades souffrants du syndrome coronaire aigu:

FDR	Nombre SCA ST+	Pourcentage % du SCA ST+
HTA	22	44%
Diabète	26	52%
Dyslipidémie	11	22%
Hérédité coronaire	5	10%
Tabac	19	38%

Tableau 4: Nombre et pourcentage des facteurs de risque au cours du SCA ST+.



- ❖ Le diabète est le premier facteurs de risque suivi de de l'HTA et le tabac, avec successivement 52%, 44%, 38%.

e- Commentaires :

- Durant une période de temps estimée à 03 mois la fréquence du syndrome coronaire avec, sus décalage du segment ST est de 50 cas.

- Les hommes ont développé plus le syndrome coronaire avec sus décalage ST 36 cas correspond à 72% alors que 14 femmes ont développé le SCA ST+ soit 28%.
- Toutes les tranches d'âge étudiées ont été touchées par le syndrome coronaire ST+ avec une nette différence. Ceux qui appartiennent à celle de 35-60 ans et à celle de 60-75 ans sont les plus touchés à raison de 38% et 52% successivement. L'autre tranche d'âge (>75) ans est touchée à un pourcentage faible 10%.
- On note une prédominance masculine sur toutes les tranches d'âge.
- Le diabète est le premier facteur de risque suivi de l'HTA et le Tabac, avec successivement 52%,44%,38%.

2- Analyse du SCA ST+ chez les patients ayant eu le COVID-19 :

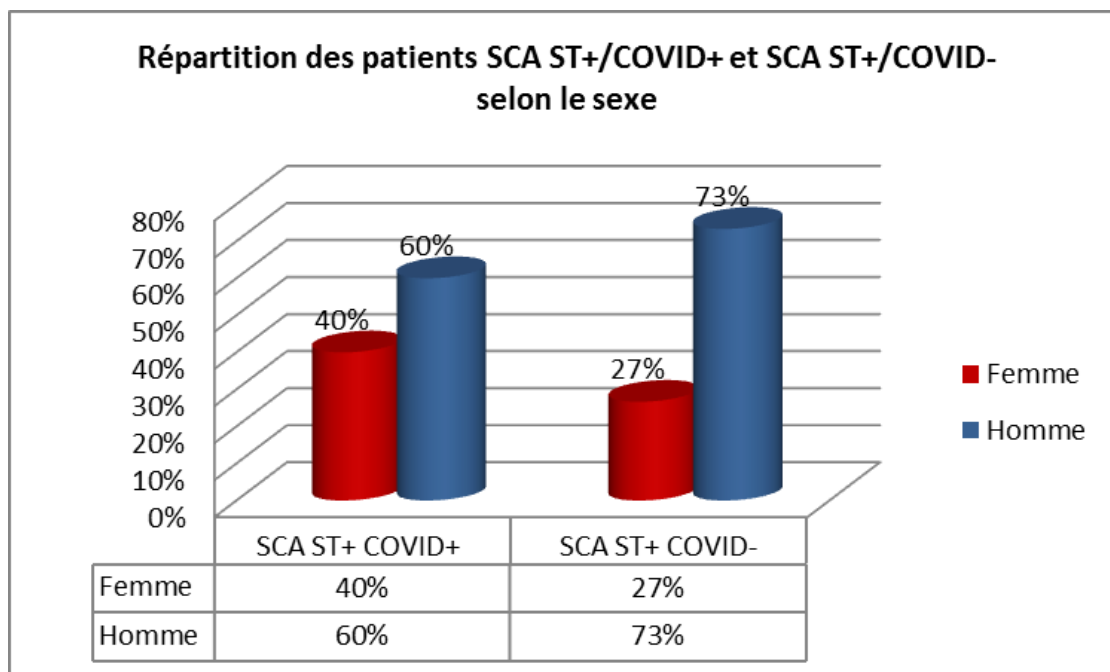
a- Nombre total des patients COVID+ au cours du SCA ST+ :

- ❖ Dans l'analyse globale de SCA ST + dans le chapitre précédant, parmi les 50 patients atteints de SCA ST+, on retrouve 5 patients qui ont eu l'infection à COVID-19 comme ANTCD.

b- Répartition des patients SCA ST+/COVID+ et SCA ST+/COVID- selon le sexe :

Sexe	SCA ST+ COVID+	SCA ST+ COVID-
Femme	2 (40%)	12 (27%)
Homme	3 (60%)	33 (73%)
Total	5 (100%)	45 (100%)

Tableau 5: Répartition des patients SCA ST+/COVID+ et SCA ST+/COVID- selon le sexe.

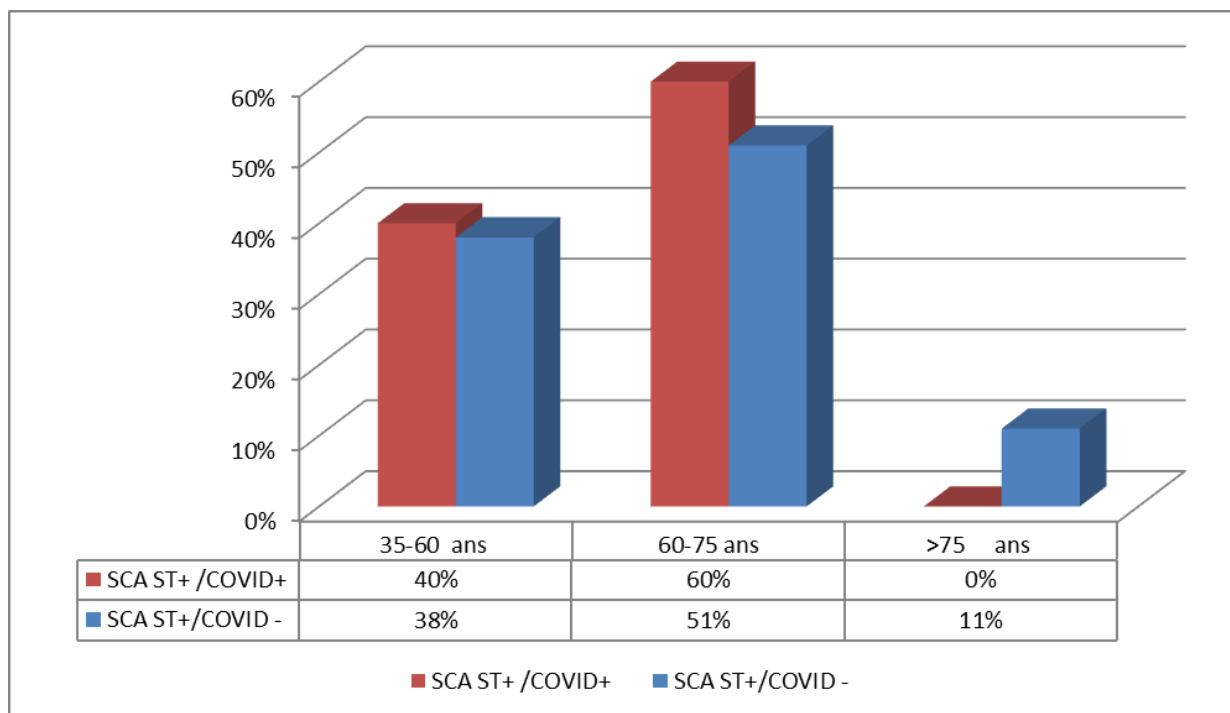


- ❖ Le sexe masculin a été le plus représenté dans les 2 groupes soit respectivement 60% et 73%.

c- Répartition des patients SCA ST+/COVID+ et SCA ST+/COVID- selon l'âge :

AGE	SCA ST+ /COVID+	SCA ST+/COVID-
35-60 ans	2 (40%)	17 (38%)
60-75 ans	3 (60%)	23 (51%)
>75 ans	0 (0%)	5 (11%)
TOTAL	5 (100%)	45 (100%)

Tableau 6 : Répartition des patients SCA ST+/COVID+ et SCA ST+/COVID- selon l'âge.

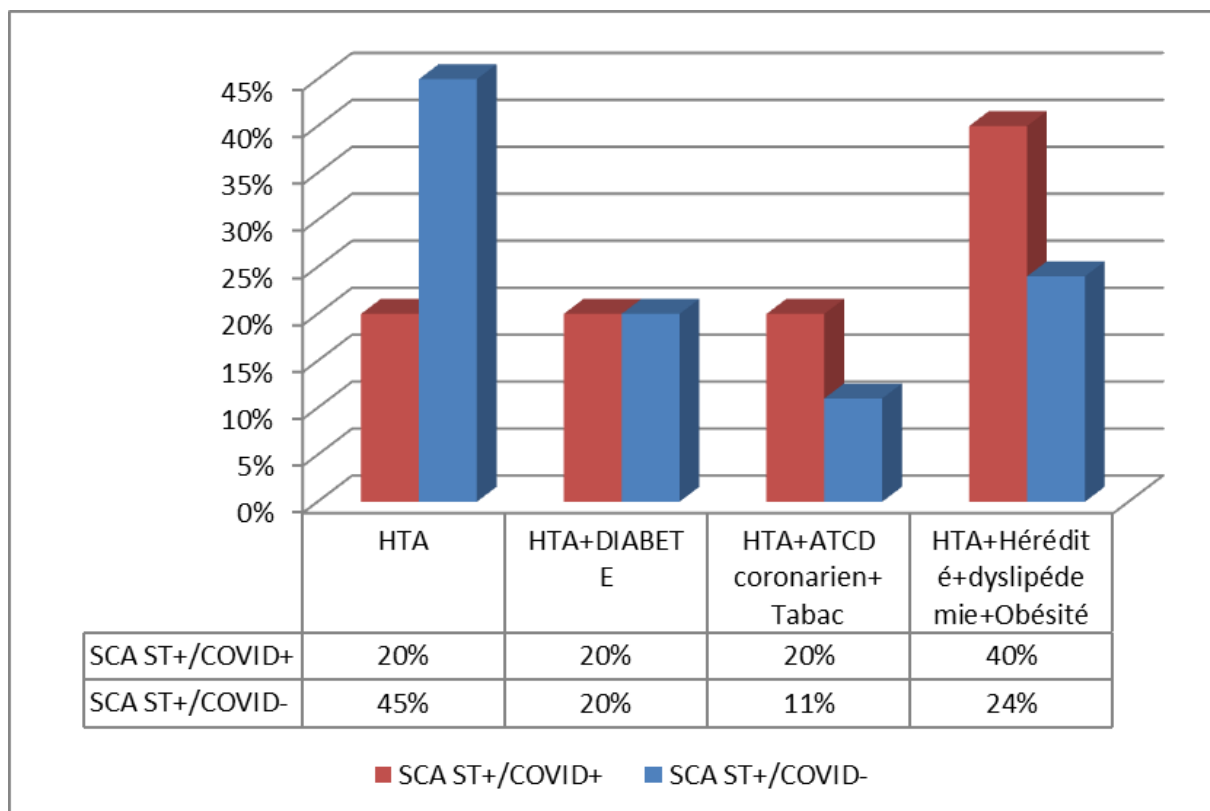


- ❖ La tranche d'âge 60 à 75 ans a été la plus représentée dans les 2 groupes soit respectivement 60% et 51%.

d- Répartition des patients SCA ST+/COVID+ et SCASST+/COVID- selon le nombre de FRCV :

FDRCV	SCA ST+/COVID+	SCA ST+/COVID-
HTA	1(20%)	20 (45%)
HTA+DIABETE	1 (20%)	9 (20%)
HTA+ATCD coronarien+ Tabac	1 (20%)	5 (11%)
HTA+ Héritéité+ dyslipidémie+ Obésité	2 (40%)	11 (24%)
TOTAL	5 (100%)	45 (100%)

Tableau 7 : répartition des patients SCA ST+/COVID+ et SCASST+/COVID- selon le nombre de FRCV.

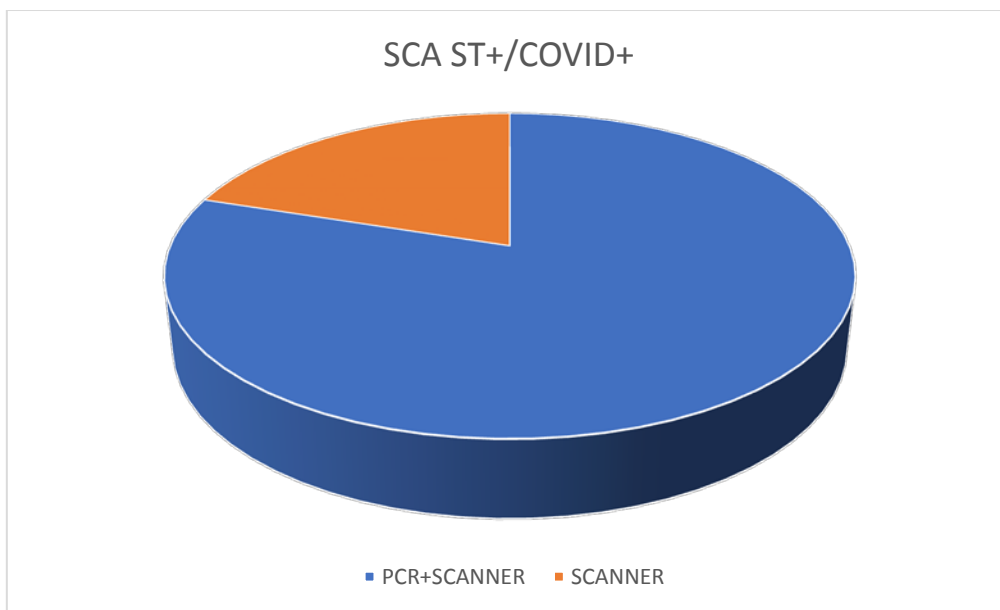


❖ Dans notre travail 40% des patients SCA ST+ /COVID+ avait 4 facteurs de risques cardio-vasculaire.

e- Répartition des patients SCA ST+/COVID+ selon le moyen diagnostic :

Moyen Diagnostique	SCA ST+/COVID+	Pourcentage
PCR+SCANNER	4	80%
SCANNER	1	20%
Total	5	100%

Tableau 8 : Répartition des patients SCA ST+/COVID+ selon le moyen diagnostic.



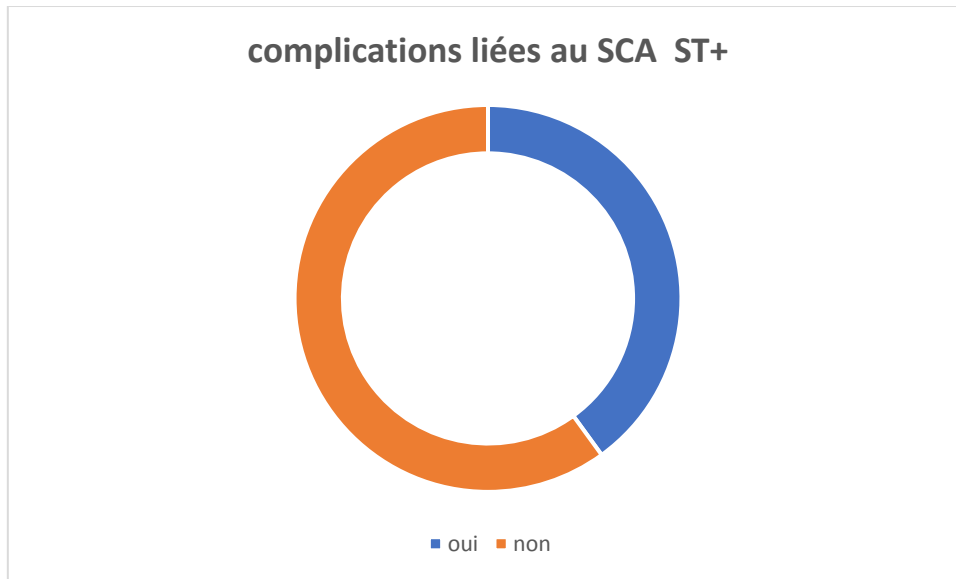
La plupart des patients SCA ST+ /COVID+ soit 80% ont bénéficié PCR + scanner comme moyens diagnostic.

f- Répartition des patients SCAST+/COVID+ et SCA ST+/COVID- selon les complications liées au SCA :

Complications	SCA ST+/COVID+
Oui	*2
Non	3
Total	5

*1 : Embolie pulmonaire +état de choc ;*2 : Arrêt cardio-respiratoire récupéré.

Tableau 9 : Répartition des patients SCAST+/COVID+ et SCA ST+/COVID- selon les complications liées au SCA.



- ❖ On a noté 2 complications majeurs chez les patients SCA ST+ /COVID+.

D. Commentaires et discussion :

Suite à l'épidémie de la COVID-19 lors de sa deuxième vague à travers le monde, et en Algérie notre travail a tenté d'analyser ses liens avec les SCA ST+.

Les limites de ce travail ont été la petite taille de l'échantillon et la bibliographie relativement pauvre durant notre période d'étude.

De façon inattendue, et cela a été constamment constaté en Europe et en Amérique du Nord, le nombre d'admissions pour urgences cardiologiques a chuté de 30 à 60 % selon les régions pendant la période de confinement. Ainsi, parmi les données publiées relatives à l'Italie du Nord, il a été rapporté une diminution significative des urgences par rapport à la même période de 2019 et par rapport à la période pré-COVID de 2020. En France, le registre France PCI a objectivé une baisse de 25 % des SCA ST+ dans le mois suivant le début du confinement. Elle serait liée entre autres au confinement, la crainte de contracter l'infection à l'hôpital, l'inaccessibilité des SAMU. Ainsi, il est possible que certains patients aient minimisé ou ignoré leurs symptômes.

Ceux-ci pourraient expliquer la petite taille de notre échantillon constituant une limite de ce travail.

Dans notre étude 50 patients ont été hospitalisé pour SCA ST+ dont 5 patients ont Présenté une infection au SARS-cov2 soit un pourcentage de 10%, Parmi les patients SCA ST+/COVID+ 60% sont de sexe masculin.

On a incriminé tous les patients hospitalisés au service de cardiologie CHU TLEMEN , l'âge des patients a débuté de 31 ans jusqu'à 84 ans. La moyenne d'âge chez les femmes pour cette entité est de 65 ± 02 ans versus 49 ± 03 ans chez les hommes. Plus de 38% femmes ont un âge compris entre 60 et 75 ans, et plus de 78% des hommes ont un âge compris entre 35-60 ans.

La tranche d'âge 60 à 75 a été la plus représentée soit 60% chez les patients SCA ST+/COVID+.

Dans notre étude, 52% de nos patients ont le diabète comme facteur de risque, notons que le diabète est le facteur de risque le plus marqué pour notre série, et 60% des patients SCA ST+/COVID+ ont le diabète comme FDRCV.

L'incidence du diabète en Algérie est de 7,9 % selon Stpes-Wise. OMS et de 11,8 % selon la SAHA. Les diabétiques représentent aujourd'hui environ 20 % des patients coronariens.

Le diabète augmente l'incidence du SCA ST+, modifie sa symptomatologie avec une fréquence plus élevée des formes pauci symptomatiques et de l'ischémie myocardique silencieuse.

En résumé, Le diabète aggrave le pronostic à court et à long terme des SCA ST+.

Presque tous nos patients de sexe masculin sont fumeurs et plus de 90% Sont dépendants. L'ancienneté de consommation tabagique dépasse les 10 ans.

Le tabagisme représente le facteur de risque cardiovasculaire le plus incriminé dans cette série chez les patients de sexe masculin ; associé dans presque 36% à l'hypertension artérielle.

La notion de dyslipidémie est bien établie chez nos patients de cette série SCA ST+/COVID+ prenant plus de 40%, on note qu'on n'a pas pris soigneusement cette entité surtout des dosages de cholestérol total avec ses sous fractions (HDL-c, LDL-c), les triglycérides d'où les difficultés de l'étude rétrospective.

Le tabagisme, le diabète, l'HTA, dyslipidémie (déterminant majeur du risque du syndrome métabolique), hérédité coronaire, anomalie du profil lipidique sont les principaux déterminants de la survenue d'un primo infarctus. Ces facteurs de risque s'appliquent indifféremment aux deux sexes.

Les formes les plus sévères surviennent plus fréquemment chez des patients > 65 ans (risque x 2) et les patients présentant des comorbidités (hypertension, diabète et antécédents de cardiopathie ischémique et de broncho-pneumopathie chronique).

Dans notre travail 40% des patients SCA ST+ /COVID+ avait 4FRCV.

D'autres données provenant d'une série de 138 patients hospitalisés dans la région de Wuhan en Chine ont également montré une forte prévalence d'au moins une comorbidité cardio-métabolique (HTA et diabète notamment) ou cérébro-vasculaire (46 %). Chez les patients développant les formes les plus sévères, l'HTA est retrouvé chez 58 % des patients, le diabète chez 22 % et une « pathologie cardiaque » chez 25 %.

Il semblerait qu'une surmortalité soit observée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires y compris par rapport à ceux ayant des antécédents de pathologies respiratoires chroniques (BPCO...) [174].

Par ailleurs, il est admis que les comorbidités telles que l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité ou le diabète rendent plus vulnérables à une complication les patients ayant une maladie CV, d'autant plus qu'il s'agit d'hommes âgés, souvent sujets à une dysrégulation immunitaire. Une étude observationnelle portant sur près de 9 000 patients, issus d'une base de données de 169 centres répartis sur 3 continents, confirme que la présence d'une maladie cardiovasculaire préalable est associée à un risque accru de décès à l'hôpital chez les patients admis pour infection à SARS-CoV-2 [174]

80% de nos patients SCA ST+/COVID+ ont bénéficié d'une PCR+ scanner comme moyens diagnostic de la COVID-19.

Une étude chinoise dans un hôpital de Wuhan portant sur 187 patients COVID 19 a rapporté une atteinte myocardique (augmentation troponine) chez 27,8% des patients [173].

Une élévation de la troponine I a été rapportée chez 10 à 20 % des patients hospitalisés pour une infection à la COVID-19 sans que les patients soient forcément symptomatiques. L'augmentation de la troponine serait un facteur pronostique péjoratif. [173]

Les mécanismes de la souffrance myocardiques ne sont pas bien établis et pourraient associer à des degrés divers une atteinte directe du myocarde (myocarde, orage rythmique) ou indirecte (infarctus de type 1 ou 2).

Par ailleurs il a pu être rapporté une fréquence accrue de SCA avec des complications mécaniques telles que les CIV, rupture pariétale, rupture de cordage, anévrisme myocardique avec thrombus mural et accident embolique source d'ischémie de membre avec amputation, choc cardiogénique nécessitant une assistance circulatoire. Toutes ces situations sont corrélées à des retards de prise en charge. De telles constatations ont été faites en Italie, en Espagne, aux Etats-Unis mais aussi en France [173].

Une publication italienne rapporte, dans les 4 provinces de Lombardie, une augmentation significative (près de 30 %) des arrêts cardiaques à domicile [193].

À New York, On y estime que jusqu'à 1/3 des morts subites à domicile pourrait être dû à des atteintes cardiaques aiguës chez les patients non COVID, en plus des maladies cardiaques aiguës réellement déclenchées par la COVID-19 [193].

Dans notre série nous avons dénombré deux complications (embolie pulmonaire associée à un état de choc et un ACR récupéré) mais aucun cas de décès chez les patients SCA ST+COVID+.

Plusieurs stratégies de reperfusion dans les STEMI ont été élaborées (exemple de l'arbre décisionnel chinois et espagnol) préférant la fibrinolyse au dépend de l'ATL primaire.

Cette attitude avait comme avantage la réduction de l'exposition du personnel et des ressources sanitaires et la suppression des retards de perfusion. Cependant les retards de perfusion étaient plutôt observés entre l'apparition des symptômes et le diagnostic et non entre le diagnostic et la perfusion par ATL contredisant le recours préférentiel à la fibrinolyse [194].

CONCLUSION

L'effet de la COVID-19 sur le cœur est indéniable et multifactoriel. Les différents mécanismes d'action à l'origine de SCA sont médiés par le virus lui-même, par les phénomènes inflammatoires, par l'hypoxie, la stimulation sympathique et l'effet prothrombotique.

Les conditions de prise en charge de ces pathologies aiguës ont été bouleversées par les mesures prises face à cette pandémie (confinement, débordement des structures de soin, protection du personnel sanitaire et des salles de cathétérisme...).

Ceux-ci ont conduit à une prise en charge retardée voire absente et parfois à privilégier la fibrinolyse et le traitement médical au détriment de ATL.

D'où la nécessité d'établir une stratégie cohérente de diagnostic et de prise en charge en privilégiant les standards de revascularisation habituels et un personnel entraîné aux mesures de protection.

Références

[1] M-A Bouraghdaa*, S Zighouda, A Bouzidb, N magherbia, W Takdemta, T Delassia, R Nedjara, M-T Bouafiaa Service de cardiologie, CHU BLIDA Service de cardiologie, CHU Beni messous Article reçu le 03-05-2021 ; accepté le 05-05-2021

[2] Filippetti L et al. Myocardite et covid-19, mythe ou réalité ? Arch Mal Coeur Vaiss Pratique. 2020 ; (291).

[3] Vaduganathan M, Vardeny o, Michel T, McMurray JJ, pfeffer Ma, solomon sd. renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. new England Journal of Medicine. 2020; 382(17):1653-9.

[4] Driggin e, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, laracy J, Biondi-Zoccai g, et al. Cardiovascular considerations patients, health care workers , and health systems during the CoVid-19 pandemic. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(18):2352-71

[5] « CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf ». Consulté le: févr. 24, 2021. [En ligne].

Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf

[6] P. Bossi, A. Guihot, S. Ansart, et F. Bricaire, « Actualités sur le syndrome respiratoire aigu sévère », Rev. Med. Interne, vol. 24, no 10, p. 672-680, oct. 2003, doi: 10.1016/S0248-8663(03)00262-5.

[7] « WHO EMRO | MERS-CoV | Epidemic and pandemic diseases ». <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/index.html> (consulté le août 31,2021).

[8] J. Machhi et al., « The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARSCoV-2 Infections », J. Neuroimmune Pharmacol., p. 1-28, juill. 2020, doi: 10.1007/s11481-020-09944-5.

[9] « The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks », Nat. Microbiol., vol. 5, no 5, p. 668-674, 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0709-x.

- (10) van Regenmortel, M. H.; Fauquet, C. M.; Bishop, D. H.; Carstens, E.; Estes, M.; Lemon, S.; Maniloff, J.; Mayo, M.; McGeoch, D.; Pringle, C. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.*; Academic Press, 2000.
- (11) Woo, P. C.; Lau, S. K.; Lam, C. S.; Lau, C. C.; Tsang, A. K.; Lau, J. H.; Bai, R.; Teng, J. L.; Tsang, C. C.; Wang, M. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012, 86 (7), 3995–4008.
- (12) Lu, R. XZ (30 de Enero de 2020). Caracterización Genómica y Epidemiología Del Nuevo Coronavirus 2019: Implicaciones Para Los Orígenes Del Virus y La Unión al Receptor. *The Lancet* 395 (10224), 566–568.
- (13) Malik, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020, 42 (1), 3–11.
- (14) Bárcena, M.; Oostergetel, G. T.; Bartelink, W.; Faas, F. G.; Verkleij, A.; Rottier, P. J.; Koster, A. J.; Bosch, B. J. Cryo-Electron Tomography of Mouse Hepatitis Virus: Insights into the Structure of the Coronavirion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009, 106 (2), 582–587.
- (15) Masters, P. S. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2006, 66, 193–292.
- (16) Mortola, E.; Roy, P. Efficient Assembly and Release of SARS Coronavirus-like Particles by a Heterologous Expression System. *FEBS Lett.* 2004, 576 (1–2), 174–178.
- (17) Kuo, L.; Masters, P. S. The Small Envelope Protein E Is Not Essential for Murine Coronavirus Replication. *J. Virol.* 2003, 77 (8), 4597–4608.
- (18) Lefevre, C.; Przyrowski, É.; Apaire-Marchais, V. Aspects Virologiques et Diagnostic Du Coronavirus Sars-CoV-2. *Actual. Pharm.* 2020, 59 (599), 18–23.
- (19) Song, H. C.; Seo, M.-Y.; Stadler, K.; Yoo, B. J.; Choo, Q.-L.; Coates, S. R.; Uematsu, Y.; Harada, T.; Greer, C. E.; Polo, J. M. Synthesis and Characterization of a Native, Oligomeric Form of Recombinant Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein. *J. Virol.* 2004, 78 (19), 10328–10335.

- (20) Kirchdoerfer, R. N.; Cottrell, C. A.; Wang, N.; Pallesen, J.; Yassine, H. M.; Turner, H. L.; Corbett, K. S.; Graham, B. S.; McLellan, J. S.; Ward, A. B. Pre-Fusion Structure of a Human Coronavirus Spike Protein. *Nature* 2016, 531 (7592), 118–121.
- (21) Glowacka, I.; Bertram, S.; Müller, M. A.; Allen, P.; Soilleux, E.; Pfefferle, S.; Steffen, I.; Tsegaye, T. S.; He, Y.; Gnirss, K. Evidence That TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J. Virol.* 2011, 85 (9), 4122–4134.
- (22) Qian, Z.; Dominguez, S. R.; Holmes, K. V. Role of the Spike Glycoprotein of Human Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Virus Entry and Syncytia Formation. *PloS One* 2013, 8 (10), e76469.
- (23) Li, X.; Geng, M.; Peng, Y.; Meng, L.; Lu, S. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 2020, 10 (2), 102–108.
- (24) Beniac, D. R.; Andonov, A.; Grudeski, E.; Booth, T. F. Architecture of the SARS Coronavirus Prefusion Spike. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006, 13 (8), 751–752.
- (25) Delmas, B.; Laude, H. Assembly of Coronavirus Spike Protein into Trimers and Its Role in Epitope Expression. *J. Virol.* 1990, 64 (11), 5367–5375.
- (26) Collins, A. R.; Knobler, R. L.; Powell, H.; Buchmeier, M. J. Monoclonal Antibodies to Murine Hepatitis Virus-4 (Strain JHM) Define the Viral Glycoprotein Responsible for Attachment and Cell-Cell Fusion. *Virology* 1982, 119 (2), 358–371.
- (27) Abraham, S.; Kienzle, T. E.; Lapps, W.; Brian, D. A. Deduced Sequence of the Bovine Coronavirus Spike Protein and Identification of the Internal Proteolytic Cleavage Site. *Virology* 1990, 176 (1), 296–301.
- (28) Luytjes, W.; Sturman, L. S.; Bredenbee, P. J.; Charite, J.; van der Zeijst, B. A.; Horzinek, M. C.; Spaan, W. J. Primary Structure of the Glycoprotein E2 of Coronavirus MHV-A59 and Identification of the Trypsin Cleavage Site. *Virology* 1987, 161 (2), 479–487.
- (29) De Groot, R.; Luytjes, W.; Horzinek, M.; Van der Zeijst, B.; Spaan, W.; Lenstra, J. Evidence for a Coiled-Coil Structure in the Spike Proteins of Coronaviruses. *J. Mol. Biol.* 1987, 196 (4), 963–966.

- (30) Armstrong, J.; Niemann, H.; Smeekens, S.; Rottier, P.; Warren, G. Sequence and Topology of a Model Intracellular Membrane Protein, E1 Glycoprotein, from a Coronavirus. *Nature* 1984, 308 (5961), 751–752.
- (31) Neuman, B. W.; Kiss, G.; Kunding, A. H.; Bhella, D.; Baksh, M. F.; Connelly, S.; Droese, B.; Klaus, J. P.; Makino, S.; Sawicki, S. G. A Structural Analysis of M Protein in Coronavirus Assembly and Morphology. *J. Struct. Biol.* 2011, 174 (1), 11–22.
- (32) Nal, B.; Chan, C.; Kien, F.; Siu, L.; Tse, J.; Chu, K.; Kam, J.; Staropoli, I.; Crescenzo-Chaigne, B.; Escriou, N. Differential Maturation and Subcellular Localization of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Surface Proteins S, M and E. *J. Gen. Virol.* 2005, 86 (5), 1423–1434.
- (33) Fehr, A. R.; Perlman, S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses* 2015, 1–23.
- (34) Escors, D.; Ortego, J.; Laude, H.; Enjuanes, L. The Membrane M Protein Carboxy Terminus Binds to Transmissible Gastroenteritis Coronavirus Core and Contributes to Core Stability. *J. Virol.* 2001, 75 (3), 1312–1324.
- (35) Vennema, H.; Godeke, G. J.; Rossen, J.; Voorhout, W. F.; Horzinek, M. C.; Opstelten, D.; Rottier, P. Nucleocapsid-independent Assembly of Coronavirus-like Particles by Co-expression of Viral Envelope Protein Genes. *EMBO J.* 1996, 15 (8), 2020–2028.
- (36) Nieto-Torres, J. L.; DeDiego, M. L.; Álvarez, E.; Jiménez-Guardeño, J. M.; Regla-Nava, J. A.; Llorente, M.; Kremer, L.; Shuo, S.; Enjuanes, L. Subcellular Location and Topology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein. *Virology* 2011, 415 (2), 69–82.
- (37) Lai, C.-C.; Shih, T.-P.; Ko, W.-C.; Tang, H.-J.; Hsueh, P.-R. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55 (3), 105924 .
- [38] V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier, « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages », *Rev. Med. Interne*, vol. 41, no 6, p. 375-389, juin 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.
- [39] Y. A. Helmy, M. Fawzy, A. Elasad, A. Sobieh, S. P. Kenney, et A. A. Shehata, « The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology,

Diagnosis, Treatment, and Control », *J. Clin. Med.*, vol. 9, no 4, avr. 2020, doi: 10.3390/jcm9041225.

[40] Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246-251

[41] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567

[42] Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen Hui-Ling, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe.* 2020 May;1(1):e10

[43]. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et. al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: pp. 270-273.

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

[45]. de Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J.: Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018; 419: pp. 1-42.

[46]. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J.: SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: pp. 523-534.

[47]. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et. al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; [S0092867420302294]

[48]. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E.: The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: pp. 104742.

[49]. Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D.: Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181:

[50]. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., et. al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020

- [51]. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., et. al.: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020; pp. 1-3.
- (52) Lai, C.-C.; Shih, T.-P.; Ko, W.-C.; Tang, H.-J.; Hsueh, P.-R. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55 (3), 105924.
- (53) Leung, N. H.; Chu, D. K.; Shiu, E. Y.; Chan, K.-H.; McDevitt, J. J.; Hau, B. J.; Yen, H.-L.; Li, Y.; Ip, D. K.; Peiris, J. M. Respiratory Virus Shedding in Exhaled Breath and Efficacy of Face Masks. *Nat. Med.* 2020, 26 (5), 676–680.
- (54) Lee, J.; Hughes, T.; Lee, M.-H.; Field, H.; Rovie-Ryan, J. J.; Sitam, F. T.; Sipangkui, S.; Nathan, S. K.; Ramirez, D.; Kumar, S. V. No Evidence of Coronaviruses or Other Potentially Zoonotic Viruses in Sunda Pangolins (*Manis Javanica*) Entering the Wildlife Trade via Malaysia. *Ecohealth* 2020, 17 (3), 406–418.
- (55) Xiao, K.; Zhai, J.; Feng, Y.; Zhou, N.; Zhang, X.; Zou, J.-J.; Li, N.; Guo, Y.; Li, X.; Shen, X. Isolation of SARS-CoV-2-Related Coronavirus from Malayan Pangolins. *Nature* 2020, 583 (7815), 286–289.
- [56] M. Jayaweera, H. Perera, B. Gunawardana, et J. Manatunge, « Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy », *Environ. Res.*, vol. 188, p. 109819, sept. 2020, doi: 10.1016/j.envres.2020.109819.
- [57] L. Morawska et J. Cao, « Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality », *Environ. Int.*, vol. 139, p. 105730, juin 2020, doi: 10.1016/j.envint.2020.105730.
- [58] M. Cascella, M. Rajnik, A. Cuomo, S. C. Dulebohn, et R. Di Napoli, « Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus », in *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020*. Consulté le: févr. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- [58*] G. Kampf, « Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents », *Infect. Prev. Pract.*, vol. 2, no 2, p. 100044, juin 2020, doi: 10.1016/j.infpip.2020.100044.
- [59] S.-Y. Ren et al., « Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments », *World J. Clin. Cases*, vol. 8, no 8, p. 1391-1399, avr. 2020, doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1391.

- [60] « Fiche épidémiologique et clinique de la COVID-19 », p. 24.
- [61] « Combien de temps le nouveau coronavirus reste contagieux sur différentes surfaces | Le HuffPost ». https://www.huffingtonpost.fr/entry/combien-de-temps-le-nouveau-coronavirus-restecontagieux-sur-differentes-surfaces_fr_5e6a02adc5b6dda30fc3be73 (consulté le oct. 02, 2021).
- [62] K. S. Cheung et al., « Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis », *Gastroenterology*, vol. 159, no 1, p. 81-95, juill. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- [63] A. M. Kotlyar et al., « Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 224, no 1, p. 35-53.e3, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
- [64] « Trane ». <https://www.tranebelgium.com/fr/trane/news/4/covid-19-rehva-guidelines> (consulté le août 19, 2021). 149
- [65] Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-2477
- [66] China CDC_Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151
- [67] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547
- [68] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul;28(7):1195-1199
- [69] El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, El Hangouch J, et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire, données disponibles au 1er avril 2020. *Ann Cardiol Angeiol*. 2020 May;69(3):107-114

- [70] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242
- [71] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581
- [72] Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2058-2066
- [73] Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 17;69(15):458-464
- [74] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506
- [75] Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020 May 25:1-14
- [76] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
- [77] Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jan 3;30(1):84-91
- [78] Bouhanick B, Cracowski JL, Faillie JL; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Diabetes and COVID-19. *Therapie*. 2020 Jul-Aug;75(4):327-333
- [79] Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 et MNT. Genève : OMS, 2020

- [80] de Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):1034-1042
- [81] Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):896-897
- [82] J. Sun et al., « COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives », *Trends Mol. Med.*, 2020.
- [83] MSPRH : site web dédié au coronavirus – www.covid19.sante.gov.dz/
- [84] 15- APS : communiqué de presse du 22 mars 2020
- [85] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin *Nature* 2020;579(7798):270–3
- [86] Donoghue, M.; Hsieh, F.; Baronas, E.; Godbout, K.; Gosselin, M.; Stagliano, N.; Donovan, M.; Woolf, B.; Robison, K.; Jeyaseelan, R.; et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.* 2000, 87, E1–E9.
- [87] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020.
- [88] Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Goldsmith, J.A.; Hsieh, C.-L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *bioRxiv* 2020.
- [89] Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020.
- [90] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006; 124: 767–82.
- [91] Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006; 25:373–81.

Références

- [92] Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S53–72.
- [93] Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 2007; 361:18–26.
- [94] Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol* 2017:91
- [95] Barber GN, STING: Infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:760–70.
- [96] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARSCoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020.
- [97] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061–9.
- [98] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506.
- [99] Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. Posted April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020.
- [100] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020
- [101] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, al. Antibody responses to SARSCoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.
- [102] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARSCoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, paucisymptomatic individuals and blood donors. *medRxiv* 2020,
- [103] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323(16):1582–9.

- [104] DeWilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Hostfactors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018; 419:1–42.
- [105] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
- [106] Su S, Li X, Hao H, Wang XY, Zhang MM, Geng H, et al. Advances in research on SARS-CoV-2. *Journal of Xi'an Jiaotong University*. 2020;41:479-482 and 496
- [107] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069
- [108] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506
- [109] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582
- [110] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207
- [111] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513
- [112] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943
- [113] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
- [114] Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. *Age Ageing*. 2020 Jul 1;49(4):523-524

- [115] China CDC_Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151
- [116] Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766-773
- [117] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374
- [118] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936
- [119] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Nov;59(2):329-336
- [120] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848
- [121] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422
- [122] Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):949-958
- [123] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614
- [124] Polat V, Bostancı Gİ. Sudden death due to acute pulmonary embolism in a young woman with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):239-241

- [125] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421-1424
- [126] Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Heart*. 2020 Sep;106(17):1324-1331
- [127] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690
- [128] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-882
- [129] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261
- [130] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):383-384
- [131] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783
- [132] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575-578
- [133] Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1610
- [134] Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophtalmol*. 2020 May;43(5):389-391
- [135] Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jun;31(6):1157-1165

- [136] Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Huart J, Résimont G, Bovy C, et al. Atteintes rénales de la COVID-19. *Rev Med Liege*. 2020;75(1 Suppl):S109-114
- [137] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829-38
- [138] Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Oct;45(7):872-875
- [139] de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):667-670
- [140] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213
- [141] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020:e200994.
- [142] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
- [143] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020:368.
- [144] Organisation Mondiale de la Santé. Tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2, Orientations provisoires du 11 septembre 2020. Genève : OMS, 2020
- [145] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843-1844
- [146] Société Française de Microbiologie. Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19, Version 4. Paris : SFM, 2020

- [147] Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020 Aug; 58:102916
- [148] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32-E40
- [149] Académie Nationale de Médecine. COVID-19 : à quels tests se fier en 2021 ? Communiqué de l'Académie nationale de médecine, 11 février 2021. Paris : ANM, 2021
- [150] Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à SARS-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Rev Francoph Lab*. 2020 Nov;2020(526):48-56
- [151] Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire, validé le 18 septembre 2020. Paris : HAS, 2020
- [152] Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0081/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique RT-LAMP intégrée sur prélèvement salivaire. Paris : HAS, 2020
- [153] World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Genève: WHO, 2020
- [154] Haute Autorité de Santé. Fiche pédagogique, COVID-19 : Prérequis sur les tests, 18 mai 2020. Paris : HAS, 2020
- [155] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2027-2034
- [156] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):778-785
- [157] Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1478-1488

- [158] Haute Autorité de Santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2, 16 avril 2020. Paris : HAS, 2020
- [159] J.-L. Gala, O. Nyabi, J.-F. Durant, N. Chibani, et M. Bentahir, « Méthodes diagnostiques du COVID-19 », p. 8.
- [160] N. M. A. Okba et al., « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 26, no 7, p. 1478-1488, juill. 2020, doi: 10.3201/eid2607.200841.
- [161] « A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection | Nature Communications ». <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16256-y> (consulté le août 24, 2021).
- [162] « Abbott lance un test antigénique portable avec résultats en 15 minutes », *Revue Pharma*, sept. 08, 2020. <https://www.revuepharma.fr/2020/09/abbott-lance-un-test-antigenique-portableavec-resultats-en-15-minutes/> (consulté le août 25, 2021).
- [163] N. Chauhan, S. Soni, A. Gupta, et U. Jain, « New and developing diagnostic platforms for COVID-19: A systematic review », *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 20, no 9, p. 971-983, sept. 2020, doi: 10.1080/14737159.2020.1816466.
- [164] Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):E81-E87
- [165] Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle*. 2020 Sep;3(4):249-258
- [166] Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé. Guide parcours du patient suspect ou atteint par le Covid-19. Tunisie : INEAS, 2020
- [167] Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020 Jun;55(6):327-331

- [168] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434
- [169] Canadian Society of Thoracic Radiology, Canadian Association of Radiologists. Déclaration de consensus de la CSTR et de la CAR au sujet de l'imagerie thoracique dans les cas suspectés ou confirmés de COVID-19, 22 avril 2020. CSTR, CAR ; 2020
- [170] Société Française de Radiologie. COVID-19: Mise au point sur la place de l'échographie thoracique. Paris : SFR, 2020
- [171] C. Scavée, A. Pasquet, C. Beauloye. Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 236-246
- [172]. Cachara JP, Bourassa MG. La maladie coronarienne. Paris. Flammarion, 1980 : 175-177.
- [173] Ning T, Huan B, Xing C, Jiale G, Dengju L, Ziyong S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy - Tang - 2020 - *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - Wiley Online Library [Internet]. [Cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>
- [174] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 12 mai 2020;75(18):2352-71.
- [175] Huang C, Wang Y, Li Xi. (2020). Clinical Features of patients infected with covid-19 Novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223) : 497-506. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>.
- [176] Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG. (2020). Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 6(11) : 1375-84. <https://doi.org/10.1002/ccd.28946>.
- [177] Long B, Brady WJ, Koyfman A. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*, 38 : 1504-07. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.

Références

- [178] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G. (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5(7) : 819-24. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
- [179] Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B. (2020). Description and Proposed Management of the Acute COVID- 19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*, 141(23) : 1903-14. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047349>.
- [180] Madjid M, Casscells SW. (2004). Of birds and men : cardiologists' role in influenza Pandemics. *Lancet*, 364 (9442) :1309. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17176-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17176-6).
- [181] Ruan Q, Yang K, Wang W. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46(5) : 846-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- [182] Bansal M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, 14(3) : 247- 50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
- [183] Liu PP, Blet A, Smyth D. (2020). The Science Underlying COVID-19 : Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 142 (1) : 68-78. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047549>.
- [184] Chapman AR, Bularga A, Mills NL. (2020). High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*, 141(22) : 1733-35. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047008>
- [185] Wood S. TCT the Heat Beat: COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Lines. <https://www.tctmd.com/news/covid-19-and-heart-insights-front-lines>. Accessed March 15, 2020.
- [186] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
- [187] Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID- 19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020.
- [188] Attias D, Lellouche N. *KB Cardiologie vasculaire*, éd. Vernazobres- Grego, p. 127, 2018, France.

Références

- [189] El Boussadani, B., Benajiba, C., Aajal, A., Ait Brik, A., Ammour, O., El Hangouch, J., Raissuni, Z. (2020). Pandémie COVID-19 : Impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. *Annales De Cardiologie Et D'Angéiologie*, 69(3), 107-114. doi:10.1016/j.ancard.2020.09.034.i:10.1016/j.ancard.2020.04.001
- [190] R. Hakim,^a P. Motreff,^b et G. Rangéa,(2020). COVID-19 et SCA ST+. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*.69(6) : 355–359.
<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.09.034.i:10.1016/j.ancard.2020.04.001>
- [191] Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*. 2021 Apr 20. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00069-0.
- [192] Données du Ministère de la Santé (situation arrêtée au 05 décembre 2021)
- [193]. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 30 juill 2020;383(5):496-8.
- [194]. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 12 mai 2020;75(18):23725.