الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة يحي فارس بالمدية

Université Yahia Farés de Médéa

كلية العلوم

Faculté des sciences

قسم علوم الطبيعة و الحياة

Département de sciences de la nature et de la vie

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : immunologie et maladies infectieuses

Thème

Etude épidémiologique de l'efficacité des différents traitements utilisés contre le Coronavirus (COVID-19).

Présenté par : **BENSEDGUA Ikram**

TOUBAL SEGHIR Nabila

Devant le jury :

Encadrant :	Mme SIOUDA Wafa	**MCB** (université Yahia Fares de Médéa)
Examinateur1:	Mme BELKACEM Imene	**MCB** (université Yahia Fares de Médéa)
Examinateur2 :	Mr BENNADJI M.A	**MAA** (université Yahia Fares de Médéa)

Année universitaire : 2020/2021

Dédicaces

A ma très chère Mère Rabia.

Affable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la beauté par excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement par ta prière et ta bénédiction qui m'ont toujours été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de donner ma vie durant. Tu a fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie pleine de bonheur.

A mon père Mohamed :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi mon cher père. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A l'âme de mon très cher oncle Elhadi

Aux fleurs qui embellissent mon existence : grand père et grand-mère que Dieu prolonge leurs vies.

A mon adorable grande sœur Soumia qui illumine ma vie avec ses discussions interminables.

Au petit ange Nesrine, joyau joyeux de notre maison.

A mon cher mari AbdelazizA tous ce que je connais, et qui m'ont appris à sourire et partagé avec moi le moindre petit souvenir.

Je dédie ce modeste travail.Ikram

Dédicaces

Merci Allah (mon Dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patient ce d'aller jusqu'au bout.

Je dédie ce modeste travail :

A celle qui m'a donné la vie, a la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman Fatima Zohra que j'adore.

A mon père Faysal, A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, l'école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Qu'ALLLAH les gardes pour moi sains et saufs.

A mes chères enfants que j'aime si fort, les fleurs de ma vie et le secret de mon bonheur et de mon existence : Nihad, Sami, Nabil.

A mon cher mari Mohamed pour ses encouragement, son aide et son soutient, je souhaite qu'ALLAH le garde pour moi sain et sauf.

A ma très chère sœur Nessrine ma belle fleur.

A mes très chers frères : Lotfi, Hamidou, Mahdi.

A ma très chère amie Ikram qui ma beaucoup aide et qui ma prouvé sa patience dans les moments critiques.

Je leur souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité, je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère Nabila

REMERCIEMENTS

On remercie premièrement ALLAH le tout puissant pour nous avoir donné la santé, la volonté et le courage, sans lesquels ce travail n'aurait pas été réalisé.

Nos vifs remerciements vont a notre promotrice de mémoire, Dr: SIOUDA Wafa qui a bien voulu accepter l'encadrement de notre travail pour ses précieuses orientations et ses valeureux conseils. Merci pour votre disponibilité..

Nos remerciements vont aussi à tous les membres du jury qui ont accepté de jugé ce travail et à tous les enseignants.

On remercie tous ceux qui ont participé de prés ou de loin à la réalisation de ce travail.

Résumé

L’épidémie du syndrome respiratoire aigu du coronavirus 2 continue de faire des ravages par le monde, cette maladie peut se manifester par un large spectre de symptômes, des plus légers à la défaillance respiratoire sévère nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. Cette étude vise à résumer quelques traitements utilisés chez les patients atteints de la Covid-19, ainsi que leurs taux d’efficacités, afin de servir le meilleur et le plus efficace traitement contre cette maladie. concernant le taux d’efficacité de chaque traitement, on a comparé trois traitements et chacun présente une efficacité différente et selon les études qui ont été publiées jusqu’ à présent, le classement par ordre d’efficacité est comme suit:(1) l’Hydroxychloroquine ,(2)Corticoides ,(3) Remdesivir. Il est recommandé donc que les patients atteints de la COVID-19 soient traités à l’Hydroxychloroquine et à l’Azithromycine afin de guérir leur infection et de limiter la transmission du virus afin de freiner la propagation de la COVID-19 en prenant en compte les risques et les dangers d’automédications.

Mot clés : coronavirus, Hydroxychloroquine, Corticoïdes, Remdesivir.

Abstract

The acute respiratory syndrome coronavirus 2 outbreak continues to wreak havoc around the world; This disease can be manifested by a wide spectrum of symptoms, from mild form to severe respiratory failure requiring hospitalization in intensive care unit. This study aims to summarize some treatments used in patients with Covid-19 and their efficacy, in order to serve the best and most effective treatment for this disease. According to our research, the Coronavirus targets other organs and cells than those of the alveolar epithelium such as red blood cells, endothelial cells, renal cells and neurons; concerning the efficacy of each treatment, THREE treatments were compared and, based on the studies published to date, the ranking of efficacy is as follows: (1) Hydroxychloroquine, (2) corticoids, (3) Remdesivir .So, it is recommended that patients with COVID-19 be treated with Hydroxychloroquine and Azithromycin in order to cure their infection and limit the transmission of the virus in order to curb the spread of COVID-19 taking into account the risks and dangers of self-medication.

Key words: coronavirus , Hydroxychloroquine , Corticoids , Remdesivir.

الملخص

لا يزال وباء متلازمة الالتهاب الرئوي الحاد بفيروس كورونا 2 يسبب الفوضى في جميع أنحاء العالم ، ويمكن أن يظهر المرض مع مجموعة واسعة من الأعراض ، من الفشل التنفسي الخفيف إلى الحاد الذي يتطلب دخول المستشفى في العناية المركزة.

تهدف هذه الدراسة إلى تلخيص بعض العلاجات المستخدمة في مرضى كوفيد - 19 ، بالإضافة إلى معدلات فعاليتها ، من أجل تقديم العلاج الأفضل والأكثر فاعلية لهذا المرض. فيما يتعلق بمعدل فعالية كل علاج ، تمت مقارنة 3 علاجات ولكل منها فعالية مختلفة ووفقًا للدراسات التي تم نشرها حتى الآن ، فإن ترتيب الفعالية يكون كما يلي: (1) هيدروكسي كلوروكوين (2)الستيرويدات القشرية (3)ريمسيفير.لذلك يوصى بمعالجة مرضى COVID-19 باستخدام هيدروكلوروكين من أجل علاج العدوى والحد من انتقال الفيروس.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا . هيدروكسي كلوروكوين . الستيرويدات القشرية . ريمسيفير.

Liste des figures

Figure1	Hôtes et conséquences de l'infection humaine par le CoV.	5
Figure 2	Structure du SRAS-CoV-2. (A) Illustration du virion SARS-CoV-2 créé aux Center for Disease Control and Prévention (CDC). (B) Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2. (C) Une image au microscope électronique d'une fine section de SRAS.	6
Figure 3	(A) Structure de la particule, du virion et (B) de l'organisation génomique du SRAS.	6
Figure 4	La réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (Microbe Notes, 2020).	10
Figure 5	Mécanisme de l'infection par le SARS-CoV-2 **.**	11
Figure 6	Evolution des nouveaux cas de Covid-19 dans les 10 pays du monde les plus affectés (nombre de cas), au 6 novembre 2020.	12
Figure 7	Réponse immunitaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2**.**	19
Figure8	Schéma de la RT-PCR montrant que l'ARN isolé des cellules ou des tissus est utilisé comme substrat dans la transcription inverse pour la synthèse de l'ADNc qui servira de modèle pour l'amplification par PCR.	23
Figure 9	Réalisation d'un écouvillonnage naso-pharyngé.	24
Figure 10	Principe de détection des produits de PCR par la méthode Taqman.	25
Figure 11	Représentation schématique d'une courbed'amplification. A : Représentation linéaire. B : Représentation en Log.	26
Figure12	Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2, IgM, IgG.	28
Figure 13	Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2 IgM IgG. B : une illustration des différents résultats des tests ; C, ligne de commande ; G, ligne d'IgG ; M, ligne d'IgM. IgG, immunoglobuline G; IgM, immunoglobuline M**.**	28
Figure 14	Dosages ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B)**.**	29
Figure 15	Arenicola marina**.**	37
Figure 16	Extraction de l'hémoglobine d'Arenicola marina purifiée et présentée sous différentes formes galéniques de conservation 1 : Sous forme liquide dans une poche prête à l'emploi 2 : Sous forme lyophilisée 3:Sous forme de solution après ajout d'eau ppi dans un lyophilisat**.**	37
Figure 17	Composition chimique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine**.**	39
Figure 18	Mécanismes moléculaires potentiels de l'hydroxychloroquine au cours de l'autoimmunité.	40
Figure 19	Effets cellulaires potentiels de l'hydroxychloroquine au cours de l'auto-immunité.	41

Figure 20	Les effets secondaires possibles de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.	47
Figure 21	Précautions et contre-indications pendant le traitement par la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ).	48
Figure 22	Structure chimique de La dexaméthasone **.**	58
Figure 23	Mécanisme d'action des corticoïdes.	59
Figure 24	Mortalité à 28 jours chez tous les patients et selon l'assistance respiratoire lors de la randomisation.	67
Figure25	La forme prodrug (inactive) et la forme active de Remdesivir(GS_441524)	71
Figure26	Schéma représentatif du mode d'action de Remdesivir	72
Figure27	Etat de soutien en oxygène de départ et après le traitement**.**	73

Liste des tableaux

Tableau I	Classification taxonomique du SARS-CoV-2.	4
Tableau II	Nombre de cas de Covid-19 par continent au 5 novembre 2020.	12
Tableau III	Un résumé des interactions médicamenteuses et pathologiques courantes de la CQ et de la HCQ .	49
Tableau IV	Caractéristiques des enquêtes in vitro sur le SRAS-CoV-2 et des essais cliniques étudiant l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine chez les patients COVID-19.	54
Tableau V	Résultats primaires et secondaires et résultats cliniques subsidiaires prédéfinis.	66

Liste des abréviations

ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ADN	Acide désoxyribonucléique.
APC	Cellules présentatrices d'antigènes.
ARN	Acide Ribo Nucléique.
ATP	Adénosine-triphosphate.
COVID-19	Coronavirus Disease 2019.
DAMP	Damage Associated Molecular Pattern.
GAMP	Good Automated Manufacturing Practices.
IBV	Virus de la bronchite infectieuse.
IFN I	Les interférons de type I.
IL-1β	Interleukine 1 Beta.
IL-6	Interleukine 6.
MDA-5	*Melanoma Differentiation-Associated protein 5.*
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus.
NF-κB	Nuclear factor-kappa B.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PAMPS	Pathogen_Associated Molecular Pattern.
PID	Proportionnel, Intégral, Dérivé.

PRR	Pattern Recognition Receptor.
RIG-I	Retinoic acid-Inducible Gene I.
RLR	RIG-I-Like Receptors (RLR).
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction.
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription.
TLR	Toll-Like Receptors.
TNF-α	Facteur Nécrose Tumorale alpha.

Sommaire

Introduction 1

Chapitre 1. Introduction générale

1. Coronavirus (SARS_cov_2) 3

1.1.Définition 3

1.2. Historique 3

1.3. Taxonomie 4

1.4. Origine 4

1.5. virologie 5

1. 5.1 .Structure 5

1. 5.2.Génome 6

1.6. Transmission 7

1.6.1. Transmission inter-espèce 7

1.6.2. Transmission interhumaine 7

1.7 .Cycle de réplication 9

1.8. Mode d'action 10

1.9. Épidémiologie 11

13

2. Les complications liées au covid_19 13

2.1. Une Insuffisance respiratoire aiguë 13

2.2. Des infections secondaires 13

2.3. Des lésions rénales aiguës 13

2.4. Des lésions myocardiques 14

2.5. Des coagulopathies 14

2.6. Une atteinte du système nerveux central 14

Chapitre 2 .Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au covid_19

2.1. Réponse immunitaire innée 15

2.1.1. Altération de la réponse aux IFN de type I 15

2.1.2. Dysrégulationdes cellules de l'immunité innée 16

2.1.3. Tempête cytokinique et inflammation 17

2.1.4. Complément 18

2.2. Réponse immunitaire adaptative 20

2.2.1. Réponse immunitaire cellulaire 20

2.2.1.1. Activation des lymphocytes LT et génération des effecteurs 20

2.2.1.2. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS_CoV_2 21

2.2.1.3. Mécanisme de lymphopénie au cours de l'infection à SARS _ cov_2 21

2.3. Réponse immunitaire humorale 22

Chapitre3. Méthodes de dépistage

3.1. Diagnostic biologique direct du COVID-19 23

3.1.1. Diagnostic moléculaire du COVID-19 (RT_PCR) 23

3.1.1.1. Principe de la RT-PCR 23

3.1.1.2. Etapes pré-analytiques 23

3. 1.1.3. Etapes analytiques 24

3. 1.1.4. Etapes post analytiques: Interprétation de résultats 25

3. 2 Diagnostic biologique indirect ou sérologique du COVID-19 26

3.2.1. Tests sérologiques et immunologiques 26

3.2.1.1. Test immun chromatographique en flux latéral (test rapide) 27

3.2.1.2. Dosage immun enzymatique (ELISA) 29

Chapitre 4. Les traitements symptomatiques d'urgence

4.1. Oxygénothérapie 30

4.2. Ventilation mécanique 30

4.2.1. Objectifs 30

4.2.2. Intubation 31

4.2.3. Mode ventilatoire 31

4.2.4. Volume courant (VC) 31

4.2.5. Fréquence respiratoire (FR) 31

4.2.6. Pression Expiratoire Positive (PEP) 31

4.2.7. FiO2 31

4.2.8. Sédation –Curarisation 32

4.2.9. Décubitus ventral (DV) 32

4.2.10. ECMO (extracorporelle membrane oxygénation) 32

4.3. Traitement associe 33

4.3.1. Vitamine C (Acide ascorbique) 33

4.3.2. ZINC 33

4.3.3. Vitamine 33

4.4. Traitements des patients avec des Anticoagulants 34

4.4.1. Surveillance de l'hémostase des patients hospitalisés avec Covid-19 34

4.4.2. Doses et modes d'administration selon les cas 35

4.4.2.1. En cas de risque thrombotique intermédiaire 35

4.4.2.2. En cas de risque thrombotique élevé 35

4.4.2.3. En cas de risque thrombotique très élevé 35

4.4.2.4. Chez tous les patients obèses 35

4.4.2.5. Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique Standard 36

4 .5. Possibilité d'injection de l'hémoglobine d'*Arenicola marina* aux patients en réanimation 36

Chapitre 5. Différents stratégies et protocoles de traitement de Covid_19 et leurs efficacités

5.1. Hydroxychloroquine 38

5.1.1. Compositions chimiques et sources de CQ et HCQ 38

5.1.2. Mécanismes d'action 39

5.1.2.1. Effets moléculaires 42

A- Inhibition de l'activité lysosomale et de l'autophagie 42

B - Inhibition des voies de signalisation 43

5.1.2.2. Effets cellulaires 44

A -Production de cytokines et activation immunitaire 44

5.1.2.3. Effets cardiovasculaires 45

5.1.3. Effets secondaires du traitement CQ/HCQ 46

5.1.4. Précautions et contre-indications 47

5.1.5. Essais cliniques sur le régime CQ/HCQ pour la protection contre l'infection par le SRAS-CoV2 50

5.1.6. Expériences passées, situations actuelles et orientations futures 55

5.1.7. Conclusion et recommandations 57

5.2. Les corticostéroïdes : La dexaméthasone 57

5.2.1. Définition : c'est quoi la dexaméthasone ? 57

5.2.2. Mode d'action 58

5.2.3. Indications : quand prendre de la dexaméthasone 59

5.2.4. Les voies d'administrations : Injection, ampoule, pommade 60

5.2.5. Les effets secondaires du dexaméthasone 61

5.2.6. Les contre-indications 61

5.2.7. Le dosage 62

5.2.8. Un risque d'interaction médicamenteuse 62

5.2.9 .Conception et supervision des essais 62

5.2.10. Randomisation 63

5.2.11. Procédures 63

5.2.12. Mesures des résultats 64

5.2.13. Résultat primaire 64

5.2.14. Résultat secondaire 65

5.2.15. Autres résultats cliniques prédéfinis 65

5.2.16. Discussion 68

5.3. Le Remdesivir 70

5.3.1. Mode d'action 71

5.3. 2.Doses et mode d'administration 72

5.3.3. Essais clinique 72

5.3.4. Résultats 73

5.3.5 .Discussion 74

Conclusion

Références bibliographiques

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction

La maladie de coronavirus 2019 (COVID-19) est une nouvelle maladie respiratoire causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), un nouveau *Sarbecovirus* qui a émergé de Wuhan, en Chine, fin 2019. Sa propagation a été sans précédent en termes de vitesse et d'impact, constituant une urgence de santé publique à portée internationale, et contribuant à une perturbation socio-économique généralisée.

Les coronavirus n'étaient pas considérés comme hautement pathogènes pour l'homme avant le début du 21e siècle. Par la suite, deux HCoV (coronavirus humains) hautement pathogènes, dont le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), émergeant de réservoirs animaux, ont conduit à des épidémies mondiales de pneumonie mortelle chez l'homme avec une morbidité et une mortalité élevées. En décembre 2019, sept ans après l'épidémie de MERS, le troisième VHC pathogène est apparu à Wuhan, la capitale de la province du Hubei en Chine, provoquant une pneumonie grave.

L'insuffisance respiratoire était évidemment la principale cause de décès dans les pandémies virales précédentes, de la grippe espagnole en 1918 au MERS-CoV en 2012, c'est également le cas dans le nouveau COVID-19. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve à l'appui en dehors de petites études ou séries de cas. Les cas graves de COVID-19 peuvent nécessiter une ventilation assistée par diverses modalités. Un nombre élevé de cas graves (en particulier les personnes âgées) peut évoluer vers une lésion pulmonaire sévère aiguë et/ou une défaillance d'organes multiples en raison d'une réponse immunitaire dérangée ou d'une «tempête de cytokines»; dont le traitement peut impliquer des immunomodulateurs.

Outre le traitement conventionnel, la thérapie antivirale (médicaments classiques et nouveaux réutilisés) peut raccourcir l'évolution de la maladie et améliorer le résultat. Bien que plusieurs médicaments et agents expérimentaux approuvés aient montré une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 in vitro, il n'existe actuellement aucun traitement antiviral d'une efficacité prouvée dans le traitement des patients gravement malades atteints du COVID-19 (***Wang Yeming et al., 2020***).

Les progrès significatifs et continus de l'analyse computationnelle ont grandement servi l'étude des aspects épidémiologiques du COVID-19 comme la collecte, la compilation et la diffusion de données. En parallèle, les progrès de la technologie moléculaire et la

disponibilité de la base de données du génome viral ont permis l'identification du virus et ses mutations.

Une approche importante de la découverte de médicaments consiste à cribler des bibliothèques chimiques, y compris un grand nombre de molécules disponibles ou de bases de données de signature transcriptionnelle dans diverses lignées cellulaires. Des études en cours sont menées pour valider ces molécules en tant que thérapies potentielles. D'autre part, plusieurs produits sont apparus sur le marché avec de fortes allégations d'efficacité contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Certains constituent un risque pour la santé des patients, par ex. produits à base de dioxyde de chlore, connus sous le nom de «Miracle Mineral Solution», contre lesquels la FDA1 a mis en garde.

Les stratégies générales pour le traitement COVID-19 comprennent 1) le ciblage des enzymes clés du SARSCoV-2, interférant ainsi avec le cycle viral à l'intérieur de la cellule hôte, en utilisant des médicaments antiviraux réutilisés précédemment testés pour d'autres coronavirus comme le SARS-CoV et le MERS-CoV et autres infections virales à ARN, par ex. HIV et HCV. D'autres agents anti-infectieux sont également proposés. De plus, les cibles sur la surface de la cellule hôte peuvent représenter une thérapie potentielle par COVID-19 inhibant l'entrée du virus. 2) Immunomodulation, en utilisant des immunoglobulines et des interférons non spécifiques, ou des agents spécifiques, par ex. les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux. L'immunomodulation est particulièrement nécessaire au début de la maladie pour renforcer l'immunité antivirale, ainsi que dans les cas graves où la réponse immunitaire incontrôlée peut entraîner des lésions pulmonaires aiguës et d'autres lésions organiques. Dans ce travail qui est sous forme d'enquête de recherches sur le Coronavirus causant la Covid-19 nous avons rassemblé des données concernant le virus en question et les pathologies qu'il provoque ainsi que les traitements proposés par la communauté scientifique a base de molécules déjà existantes sur le marché (Repositioning) et en fin leurs taux d'efficacités.

1. le coronavirus 2 (SARS_cov_2)

1.1. Définition

Les coronavirus sont un grand groupe de virus qui peuvent provoquer des maladies chez les êtres vivants. Chez l'homme, les coronavirus provoquent des infections respiratoires allant du simple rhume à des maladies plus graves telles que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) (OMS, 2020c).

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est une souche virale appartienne à l'espèce ''coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère, *SARSr-CoV*'' (***Gorbalenya et al., 2020***). C'est un virus enveloppé à ARN simple-brin de polarité positive (***Lai et al., 2020***), qui provoque la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) **(*OMS, 2020c).***

1.2. Historiques

Les coronavirus (CoV) sont un groupe de virus hautement enveloppés que l'on trouve diversement chez l'homme et la faune. Avec leur taux de mutation et leur pouvoir infectieux élevés, les CoV sont des agents pathogènes zoonotiques importants qui peuvent infecter les animaux **(*Chan et al., 2013 ; Zumla et al., 2016*)** et les humains, conduisant à 5 à 10% des syndromes respiratoires aigus **(*Chen et al., 2020*).** En plus, d'infecter une variété de vertébrés (tels que les porcs et les poulets), six espèces ont été identifiées comme causant des maladies chez l'homme **(*Fung et Liu., 2019*).** Ils sont connus pour infecter les systèmes respiratoire, gastro-intestinal, hépatique et neurologique avec un large éventail de caractéristiques cliniques allant de l'évolution asymptomatique à une maladie grave nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs **(*Fung et Liu., 2019 ; Hassan et al.,2020*)** Les premiers coronavirus humains (HCoV), HCoV-229E et OC43, reconnus comme étant des pathogènes respiratoires importants, ont été identifiés dans les années 1960 **(*Tyrrell et Bynoe., 1965 ; Woo et al., 2010*).** Cependant, on suppose que la première maladie liée au coronavirus enregistrée était la péritonite infectieuse féline (PIF) en 1912 **(*Scott, 1999*).** La morphologie « corona » ou « couronne » de ces virus conduit à choisir le nom de « coronavirus », en 1968 **(*Hozhabri et al., 2020*).**

1. 3.Taxonomie

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae (tableau 1).

Tableau I. Classification taxonomique du SARS-CoV-2 **(*Gorbalenya et al., 2020*).**

Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous-ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous-famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous-genre	Sarbecovirus
Espèce	Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (*SARSr-CoV*)
Souche	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)

1.4. Origine

Les CoV peuvent être isolés à partir de différentes espèces animales, y compris les oiseaux, le bétail et les mammifères tels que les chameaux, les chauves-souris, les civettes de palmiers masquées, les souris, les chiens et les chats **(*Drexleral et al., 2010 ; Lu et al., 2020*).** Les CoV animaux sont connus pour provoquer des maladies aiguës chez plusieurs animaux **(*Peiris et al., 2003 ; Yin et al., 2018*)**, ces derniers, peuvent jouer un rôle important en tant qu'hôtes intermédiaires qui permettent la transmission du virus d'une espèce à l'homme **(*Cui et al., 2019*).** Les genres *Gamma* et *Deltacoronavirus* infectent les oiseaux, mais certains d'entre eux peuvent également infecter les mammifères **(*Woo et al., 2012*).**

D'autre part, les *virus alpha* et *bétacoronavirus* n'infectent que les mammifères et provoquent généralement des maladies respiratoires chez l'homme ; parmi celles-ci, les souches 229E, OC43, HKU1 et NL63 sont les plus répandues infectant les jeunes enfants, les nourrissons ainsi que les personnes âgées **(*Forni et al., 2017 ; Singhal.2019 ; Su et al., 2016) (Hozhabri et al., 2020*).**

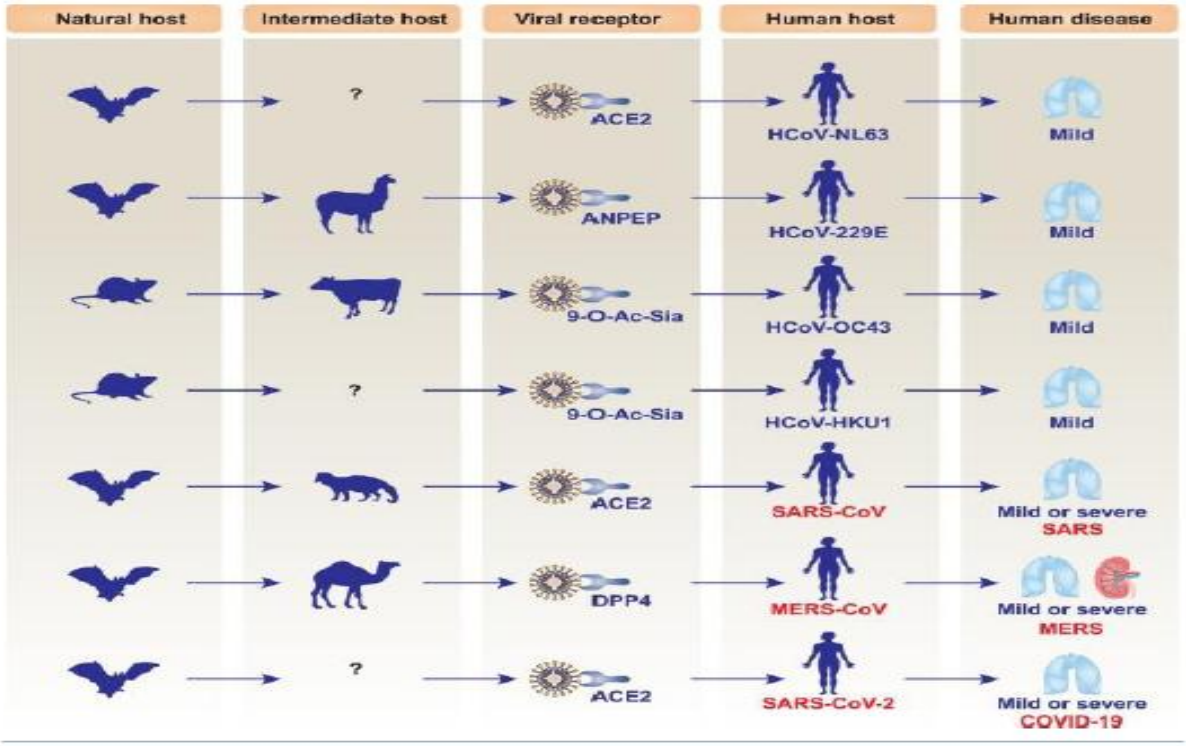


Figure 1 Hôtes et conséquences de l'infection humaine par le CoV.

1.5. Virologie

1.5.1. Structure

Comme les autres coronavirus, le SRAS-CoV-2 est un virus enveloppé avec des virions à peu près sphériques ou modérément pléomorphes d'environ 60 à 140 nm de diamètre **(*Yan et al., 2020*).** La membrane virale contient la glycoprotéine de pointe (S) qui forme les peplomères à la surface du virion, donnant au virus sa morphologie « corona » - ou en forme de couronne au microscope électronique. La glycoprotéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E) fournissent la structure cyclique. À l'intérieur du virion se trouve une nucléocapside hélicoïdale composée de la protéine nucléocapside (N) complexée avec un génome d'ARN à brin positif unique d'environ 30 kb de longueur **(*Gralinski et Menachery, 2020*).** Tandis que le β-coronavirus contient une cinquième protéine structurelle, l'hémagglutinine-estérase (HE), qui est analogue à l'hémagglutinine.

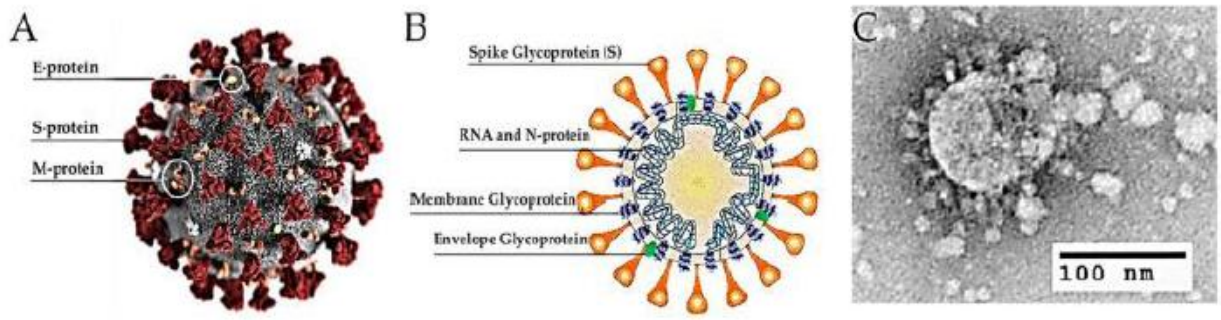


Figure 2 Structure du SRAS-CoV-2. (A) Illustration du virion SARS-CoV-2 créé aux Center for Disease Control and Prévention (CDC). (B) Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2. (C) Une image au microscope électronique d'une fine section de SRAS.

1.5.2. Génome

Le SRAS-CoV-2 et un virus à ARN caractérisés par une molécule d'ARN à brin positif simple brin, coiffé en 5'-coiffé de 26 à 32 kb, et l'ARN comprend au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Le premier ORF (ORF1a / b) comprend environ 2/3 du génome et code pour des protéines de réplicase, et les ORF restants codent principalement pour quatre protéines structurales : pointe (S), membrane (M), enveloppe (E) et nucléocapside (N).

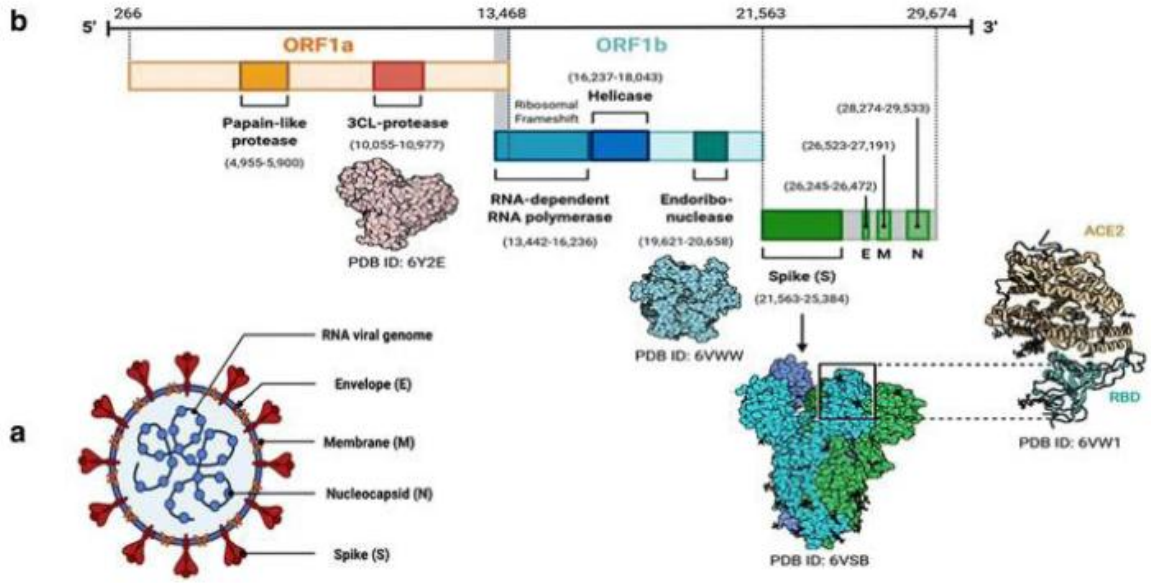


Figure 3 (A) Structure de la particule, du virion et (B) de l'organisation génomique du SRAS-

1.6. Transmission

1. 6.1. Transmission inter-espèce

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV **(*Ren et al., 2020 ; Wu et al., 2020*)**, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) **(*Zhou et al., 2020*).**

Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV **(*De Wit et al., 2020 ; Zhang et al., 2020*)**. Dans le cas du SARS-CoV2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) **(*Zhang et al., 2020 ; Lam et al., 2020)***. Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 *(**Zhou et al, 2020 ; Wrapp et al., 2020 ; Wang et al., 2020***). Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin **(*Lam et al., 2020 ; Xiao et al., 2020*),** accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison **(*Bonny et al., 2020*).**

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 **(*Huang et al., 2020*).**

1.6.2 Transmission interhumaine

La principale voie de transmission du SRAS-CoV-2 passe par les gouttelettes respiratoires et le contact étroit. Dans un environnement relativement fermé, il existe une possibilité de transmission par aérosol lorsqu'il est exposé à des concentrations élevées d'aérosol pendant une longue période. D'autres voies, telles que la transmission fécale-orale,

mère-enfant, urinaire et par voie sanguine, doivent être confirmées par des recherches supplémentaires.

Transmission par gouttelettes

Les patients COVID-19 produisent des gouttelettes qui restent temporairement dans l'air dans un rayon de 4 m, en toussant, en éternuant, en parlant. Cela peut provoquer des infections chez les personnes vulnérables, après inhalation (Bureau général de la Commission nationale de la santé, **(*Jiang et al., 2020 ; Lu et al., 2020*).**

Transmission par contact

Des gouttelettes contenant du SARS-CoV-2 sont déposées à la surface des objets. Une fois que les mains des personnes vulnérables ont été contaminées par contact, elles peuvent ensuite être déplacées vers les muqueuses de la cavité buccale, de la cavité nasale, des yeux, etc., et provoquer une infection (General Office of National Health Commission, 2020).

Transmission fécale-orale

A plusieurs endroits, le SRAS-CoV-2 a été détecté dans l'oesophage, le tractus gastro-intestinal et les selles de patients confirmés **(*Pan et al., 2020*),** indiquant que le virus peut se répliquer et survivre dans digestif et suggérant un risque possible de transmission fécale-orale **(*Gimeno et al., 2008 ; Commission, 2020 ; Guan et al., 2020*).**

Transmission de la mère à l'enfant

Le SRAS-CoV et le MERS-CoV peuvent entraîner des graves complications pendant la grossesse **(*Wong et al., 2004 ; Alfarajet al., 2019*),** ainsi qu'une pathogénicité similaire et un degré élevé d'homologie de séquence entre le SRAS-CoV-2, le SRAS-CoV et le MERS-CoV suggère que le SRAS-CoV-2 peut également entraîner de graves complications maternelles et / ou périnatales (***Huang et al., 2020*).** Cependant, il n'y a aucune preuve que le SRAS-CoV-2 peut avoir des conséquences néfastes graves chez le nouveau-né ou se propager au fœtus dans l'utérus. De même, il n'y a pas non plus de preuve d'infection périnatale par le SRAS chez les nourrissons nés de ces mères **(*Wong et al., 2004*)**. Des cas

d'infection par le SRAS-CoV-2 ont été signalés récemment chez des femmes dont la grossesse a été confirmée (***Zeng et al., 2020***), indiquant une possibilité significative de transmission mère-enfant, mais la possibilité d'une exposition à l'infection à la naissance ne peut être exclue. En raison de la taille limitée de l'échantillon, de l'âge gestationnel et de l'état incomplet de la collecte des échantillons, il n'est pas tout à fait clair si le SRAS-CoV-2 est transmis de la mère à l'enfant.

Autres voies de transmission

Chez des patients atteints de COVID-19 atteints de conjonctivite, le SRAS-CoV-2 a été détecté dans les larmes et les sécrétions conjonctivales (***Xia et al., 2020*****).** Les macaques rhésus peuvent être efficacement infectés par le SRAS-CoV-2 par voie oculaire conjonctivale **(*Deng et al., 2020*).** Zhong et alont également isolé un nouveau coronavirus à partir d'un échantillon d'urine d'un patient COVID-19. Ainsi, ceux-ci doivent également être considérés comme des voies de transmission possibles, via la contamination de l'environnement. La clarification des types spécifiques de voies de transmission aide à protéger les personnes en bonne santé et réduit ainsi le taux d'infection dans la population.

1.7. Cycle de réplication

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication **(*Wilde et al., 2018 ;Wit et al., 2016*).** Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous -génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions, ces protéines sont insérées dans le RE et passent le long de la voie de sécrétion vers le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) **(*Fehr et al., 2015*).** Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales **(*Bonny et al., 2020*).**

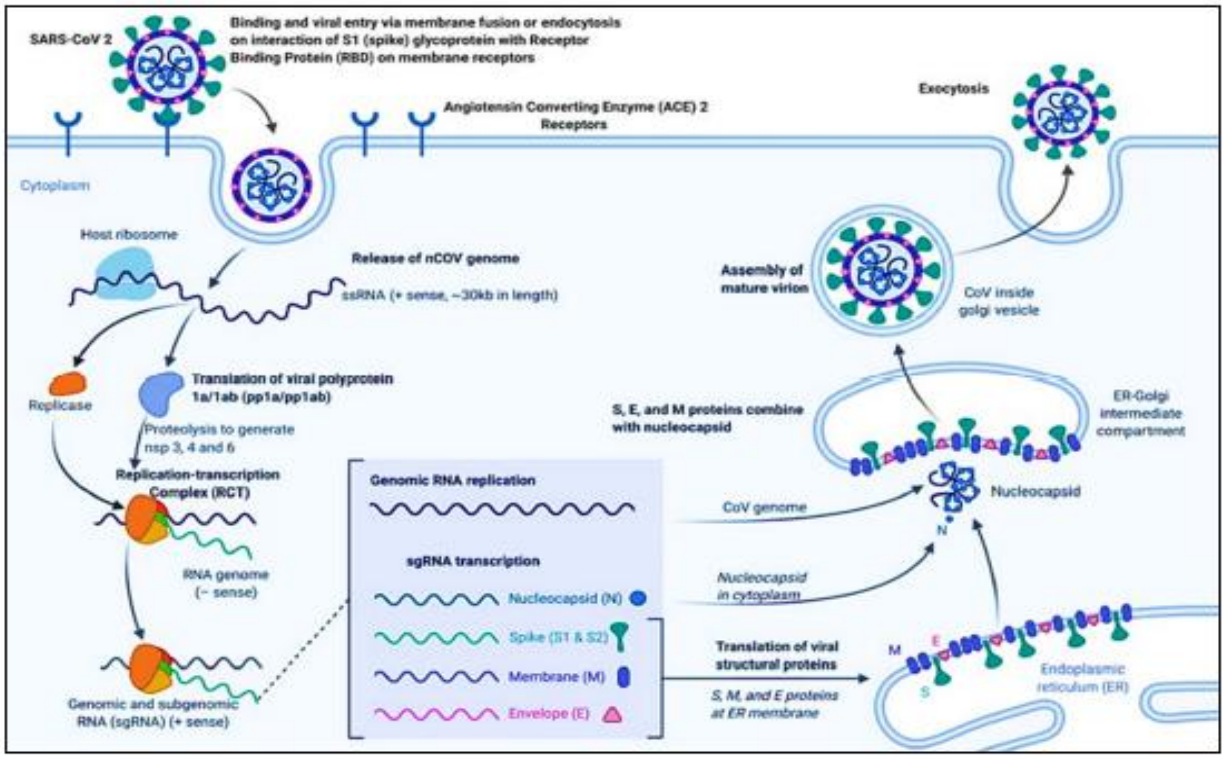


Figure 4 La réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (Microbe Notes, 2020).

1.8. Mode d'action

Le SRAS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose. L'affinité entre les protéines de surface du virus et ses récepteurs est une étape cruciale pour l'entrée virale. Comprendre le mécanisme du SRAS-CoV-2 pourrait fournir plus d'informations sur la transmission virale et révéler des cibles thérapeutiques. Une étude récente a montré que l'affinité entre la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 et l'efficacité de liaison de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus

élevée que celle du SARS-CoV, ce qui pourrait expliquer la capacité hautement infectieuse du SARS-CoV-2**(*Alanagreh, Alzoughool*, *2020*).**

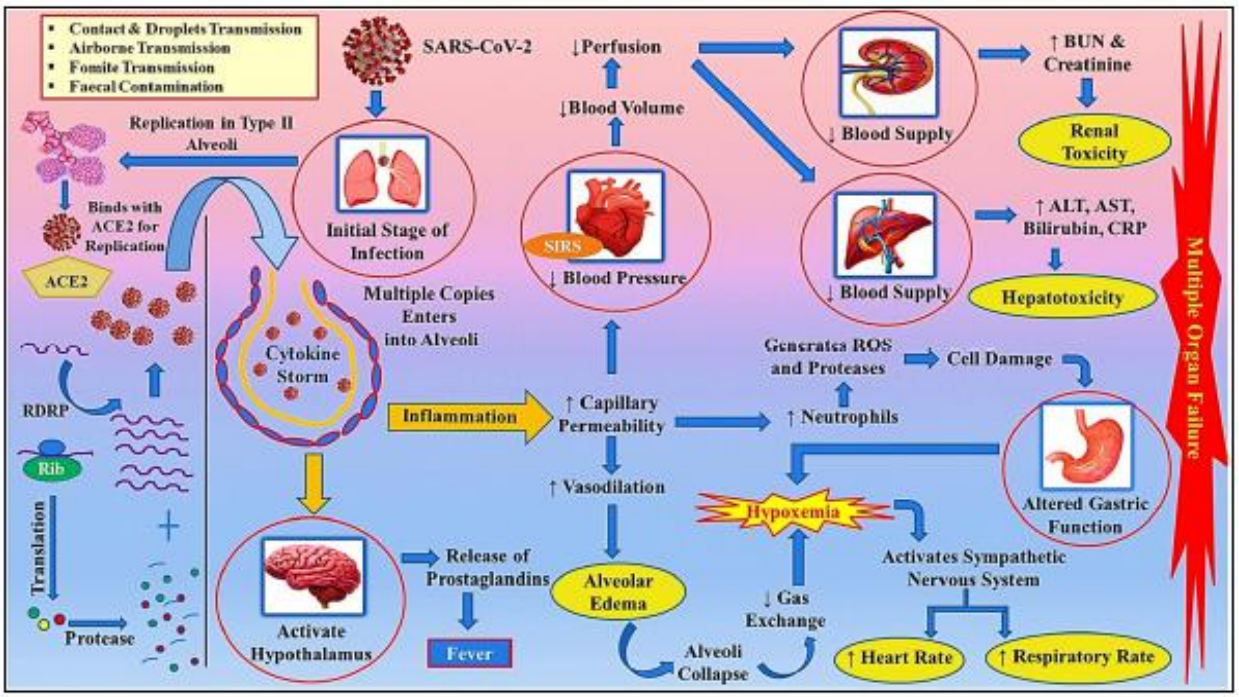


Figure 5 Mécanisme de l'infection par le SARS-CoV-2 (***Kaushik et al., 2020).***

1.9. Epidémiologie

Selon les récentes mises à jour de l'OMS, dans le monde, il y a environ 48 millions de cas confirmés et en augmentation dans les pays américains, européens et d'Asie du Sud-Est (OMS, 2020). À ce jour, 216 pays et territoires ont été touchés par la pandémie du COVID-19 avec un taux de mortalité de 5,9% estimé par l'OMS.

Après l'apparition du virus en Chine en décembre, l'Europe est rapidement devenue l'épicentre de l'épidémie obligeant plusieurs pays à confiner les populations dès le mois de mars. Puis le virus s'est propagé aux Etats-Unis, en Amérique du Sud et en Inde. Bien que la maladie soit désormais mieux contenue dans l'origine suspectée, les États-Unis ont connu la plus forte augmentation des cas de coronavirus au cours des derniers mois, qui représente environ un quart du nombre total d'infections dans le monde. Les États-Unis, le Brésil et l'Inde sont les pays les plus touchés, représentant environ la moitié des personnes infectées par le COVID-19 dans le monde **(*OMS, 2020*).**

Tableau II- Nombre de cas de Covid-19 par continent au 5 novembre 2020 (source : Ecdc.Europa.eu / Ined.fr)

	Nombre de cas positifs au Covid-19 (en millions)	Pourcentage de la population positive au Covid-19
Amérique	21 239 675	2,08%
Europe	11 173 822	1,50%
Asie	13 884 681	0,30%
Afrique	1 828 828	0,14%
Océanie	43 861	0,10%
Autres	696	0%

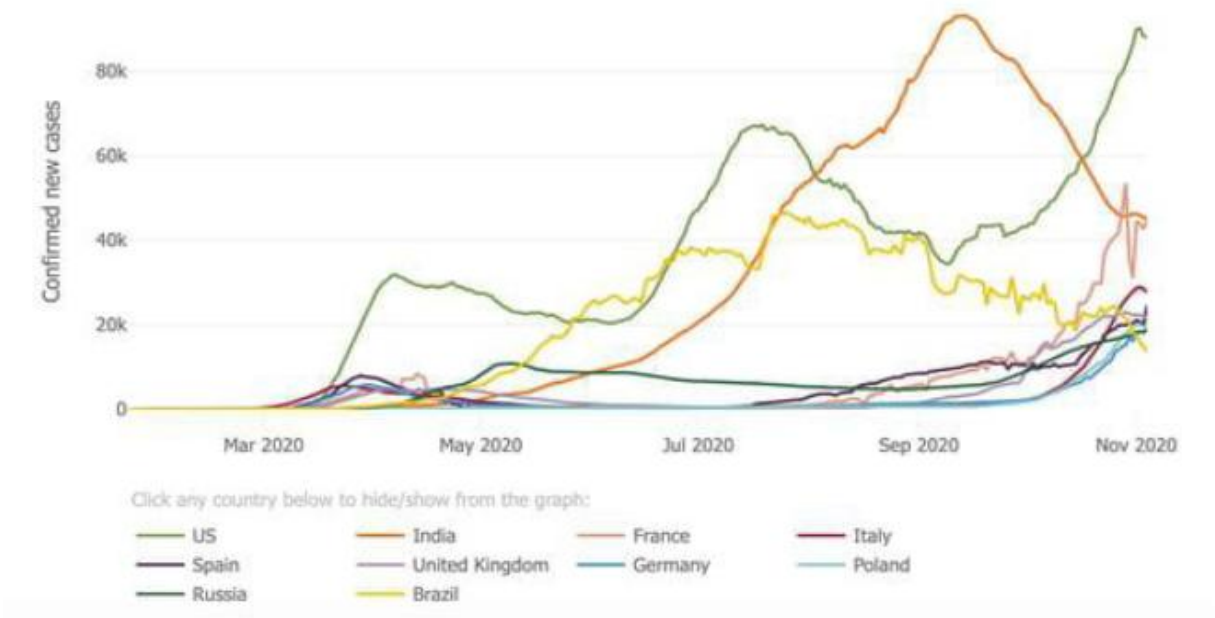


Figure 6 Evolution des nouveaux cas de Covid-19 dans les 10 pays du monde les plus affectés (nombre de cas), au 6 novembre 2020.

Les pays européens ont connu le nombre maximum de décès liés aux coronavirus que toute autre partie du monde, suivie des États-Unis. Cependant, le nombre total de décès réel peut être plus élevé que le nombre de décès confirmés, en raison du nombre limité de tests et

des problèmes d'attribution de la cause du décès et de la différence entre les décès confirmés déclarés et le nombre total de décès qui varie d'un pays à l'autre.

2. Les complications liées au covid_19

Le COVID-19 provoque des atteintes respiratoires parfois lourdes, mais aussi d'autres déficiences: neurologiques, neurocognitives, cardiovasculaires, digestives, hépatorénales, métaboliques, psychiatriques, etc. De plus, un séjour en réanimation avec une immobilisation prolongée, parfois une trachéotomie, peut entraîner des complications. Certaines de ces complications nécessitent l'intervention d'un orthophoniste **(*Schiller et al., 2020*).**

Les complications comprennent :

2.1. Une Insuffisance respiratoire aiguë

Une caractéristique unique de l'insuffisance respiratoire associé au COVID-19 est une complaisance pulmonaire relativement préservée et un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel élevé, avec des rapports de pathologie démontrant systématiquement des micros thrombus pulmonaires diffuses à l'autopsie. Les poumons peuvent réduire considérablement leurs capacités de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone. L'insuffisance respiratoire aiguë est la principale cause de décès **(*Wang et al., 2020*).**

2.2. Des infections secondaires

Une complication possible mais pas courante. La perturbation du surfactant et des cellules dans les voies respiratoires peut fournir un accès et une riche source de nutriments, favorisant une croissance bactérienne rapide. L'impact du changement du microbiome et le facteur de virulence bactérienne peuvent modifier les réponses immunitaires au SRAS-CoV-2, entraînant un rebond du titre viral et une mortalité élevée chez les patients sévères et critiques. (***Zhang et al., 2020).***

2.3. Des lésions rénales aiguës

L'atteinte rénale chez les patients atteints de COVID-19 est courante et peut aller de la présence d'une protéinurie et d'une hématurie à une lésion rénale aiguë nécessitant un

traitement de remplacement rénal. La pathogenèse de la lésion rénale aiguë chez les patients atteints de COVID-19 est probablement multifactorielle, impliquant à la fois les effets directs du virus SARS-CoV-2 sur le rein (glomérulopathie et coagulopathie…) et les mécanismes indirects résultant des conséquences systémiques d'une infection virale **(*Nadim et al., 2020*).**

2.4. Des lésions myocardiques

Les réponses inflammatoires systémiques avec pneumonie peuvent conduire à une insuffisance myocardique non ischémique, en particulier en présence de maladies cardiovasculaires préexistantes. Une grande proportion des lésions myocardiques est attribuée à l'infarctus du myocarde de type I et II, défini comme une thrombose causée par la rupture de la plaque et causée par le déséquilibre de l'offre et de la demande d'oxygène du myocarde. Cela serait dû aux effets combinés de l'inflammation, des comorbidités cardiovasculaires et d'autres facteurs de risque (par exemple, un âge plus avancé). Il existe également une possibilité de lésion myocardique non coronaire et de cardiomyopathie de stress, qui peuvent être causées par un stress émotionnel sévère et / ou des blessures physiques lors d'urgences de santé publique **(*Shi et Qin, 2020*).**

2.5. Des coagulopathies

la coagulopathie associée au COVID-19 est caractérisée par une légère thrombocytopénie, un léger allongement du temps de prothrombine, des taux élevés de D-dimère et des taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur von Willebrand. Les niveaux de D-dimère, un produit de dégradation de la fibrine réticulée, sont en corrélation avec la gravité de la maladie et prédisent le risque de thrombose, la nécessité d'une assistance ventilatoire et la mortalité **(*Rojas et al., 2020*).**

2.6. Une atteinte du système nerveux central

Outre l'insuffisance respiratoire, de nombreux patients hospitalisés présentent des manifestations neurologiques allant de maux de tête et de perte d'odorat à la confusion et aux accidents vasculaires cérébraux invalidants. Le COVID-19 devrait également avoir des effets néfastes sur le système nerveux à long terme**.(*Anrather et H0 , 2020*)** .

CHAPITRE 2

LES MÉCANISMES IMMUN PATHOLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION AU SARS-COV-2

2.1. Réponse immunitaire innée

Les virus à effet cytopathique ou cytopathologique, tel que le SARS Cov2, induisent la lyse des cellules infectées lors du cycle de réplication virale aboutissant à la libération de divers PAMPS (essentiellement l'ARN virale) et DAMPS (ATP, ADN de la cellule hôte …….). Ces molécules initient les différents mécanismes de l'immunité innée par le biais des TLR endosomiaux (TLR3, TLR7), des RLR (RIG1, MDA5) ou d'autres senseurs cytosoliques à ARN qui activent les infammasome (NLRP3). La cascade de signalisation en aval, impliquant le NF- κB et les IRF, aboutit à la production d'IFN I et de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines constituent la première ligne de défense contre l'infection virale. De nombreuses études soulignent que la dysrégulation de la réponse immunitaire innée contribue activement à la physiopathologie de la maladie particulièrement dans les cas **(Li *et al.*, 2020)** sévères. Cette dysrégulation survient à différents niveaux :

2.1.1. Altération de la réponse aux IFN de type I

Classiquement lors d'une infection virale les cellules infectées ainsi que d'autres types cellulaires, notamment les cellules dendritiques plasmocytoides, produisent rapidement de l'IFNI (IFNα/IFNβ) qui joue un rôle clé dans la réponse antivirale en limitant la dissémination du virus et en favorisant l'activation des cellules cytotoxiques (***Stetson et Medzhitov, 2006*).** Toutefois, le SARS-Cov2 semble détourner ce mécanisme de défense à son profit. En effet, ***Ziegler et al*** ont démontré que l'IFNα stimule l'expression des récepteurs ACE à la surface des cellules épithéliales pulmonaires, facilitant ainsi l'infection virale **(*Ziegler et Allon, 2020*).** En outre, il n'est pas exclu que le SARS-Cov2 a développé des stratégies d'échappement à l'action des IFNI similaires à celle du SARCov, à savoir : inhibition de l'interaction PAMPS/PRR **(*Siu et Chan, 2014) (Versteeg, Bredenbeek , 2007) (Sun et Xing,2012*)** etdes cascades de signalisation en aval des PRR (en interagissant avec TBK1, IKKε, TRAF3 et IRF3) **(*Siu et Chan,2014) (Frieman et Ratia , 2009*)** ou des IFNR (STAT1) **(*Frieman et Yount ,2007*).** Ceci expliquera pourquoi malgré l'intense réplication virale, la production d'IFN lors de l'infection au SARS-Cov2 reste insuffisante. Cette réponse aux l'IFN I est particulièrement altérée chez les cas sévères de COVID-19 comparé aux cas bénins et modérés.

2.1.2. Dysrégulation des cellules de l'immunité innée

Suite à la libération des cytokines pro-inflammatoire et chimiokines par les cellules infectées (cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages résidents), de nombreux leucocytes sont recrutés au niveau du site inflammatoire, notamment les monocytes. Des études ont rapportées la présence d'un taux significativement plus élevé de monocytes intermédiaires (CD14+CD16+), à phénotype inflammatoire (producteurs d'IL6 et de TNFα), chez les patients COVID-19 comparé à des témoins sains **(*Zhou et Fu, 2020) (Wang et Zhao, 2020) (Zhang et Guo, 2020)*.** Ils rapportent également que le pourcentage de ces monocytes est corrélé à la sévérité de la maladie. Ces données sont corroborées par l'étude de **Liao et al**, qui grâce à des analyses du transcriptome à l'échelle unicellulaire, ont pu caractériser les différentes cellules du LBA des patients COVID-19 (***Liao et Liu ,2020*).** Cette étude a révélé que les macrophages alvéolaires FABP4+ sont remplacés par des macrophages FCN1+ dérivant des monocytes, qui constituent a sous population macrophagique prédominante chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Ces macrophages sont hautement inflammatoires et secrètent des quantités importantes de chimiokines. La même étude retrouve une proportion importante de celles NK dans le LBA des sujets infectés. Au niveau périphérique une déplétion de ces cellules a été rapportée **(*Wang et Nie, 2020*).** Les NK CD56dim, qui sont hautement cytotoxique, étaient diminuées dans les cas sévères tandis que les NK CD56bright, caractérisées par leur production cytokinique (IFNλ et TNFα), étaient diminuées chez tous les patients COVID-19 **(*Wilk et Rustagi ,2020*).** Par ailleurs, il a été noté une augmentation de l'expression du récepteur NKG2A (récepteur inhibiteur) et une diminution de l'expression des marqueurs cytotoxiques (CD107, IFNλ ,TNFα, granzyme B) ce qui témoigne d'un état d'épuisement fonctionnel de ces NK **(*Zheng et Gao , 2020*).**

2.1.3. Tempête cytokinique et inflammation

Une augmentation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNFα, IL1β,…) et chimiokines (MCP1, MIP1α, IP10, IL8,…) a été rapportée chez les patients COVID-19 ***(Benoit et Plebani, 2020)*.**Chez la majorité des patients ce microenvironnement inflammatoire, par le biais du recrutement des différentes cellules immunitaires, contribue activement à la clairance du virus. Toutefois dans certains cas, un dysfonctionnement important du système immunitaire (l'altération de la réponse aux INFI, diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et la mobilisation des monocytes/macrophages à phénotype inflammatoire) est à l'origine d'une « tempête cytokinique » entrainant une exaspération de la réponse inflammatoire initiale au niveau pulmonaire, qui se traduit cliniquement par un SDRA **(*McGonagle, 2020) (Tian et Hu, 2020*).** En effet, les patients présentant une forme sévère ont des taux significativement plus élevés de cytokines pro-inflammatoires particulièrement d'IL6 dont le taux est corrélé à un risque accru de mortalité **(*Soraya, 2020*).** Cette tempête cytokinique peut avoir des conséquences au niveau systémique, entrainant une défaillance de multiples organes: cœur, rein, foie….. **(*Varga et Flammer, 2020*).**

D'autres mécanismes peuvent contribuer à cette inflammation notamment le niveau d'expression de l'ACE2. Pour rappel, l'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme enzyme de clairance de l'angiotensine II ***(Tikellis, 2020*).** Cette dernière en plus de ses propriétés vasoconstrictrices, possède d'importantes propriétés pro-inflammatoires: chimiotactisme des leucocytes, production des radicaux oxygénés actifs et des cytokines pro inflammatoires (IL6/TNFα) **(*Silveira et al., 2013*).** Certaines études in vitro ont retrouvé une corrélation positive entre le taux d'expression de l'ACE2 et le risque de développer une infection au SARS-Cov **(*Geier, 2003).*** La fixation du virus à l'ACE2 entraine une diminution de son activité enzymatique avec augmentation de la concentration de l'angiotensine II, cette augmentation a été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le virus particulièrement au niveau pulmonaire .Ainsi,

l'expression importante de l'ACE2 récemment rapportée chez les enfants et les adultes jeunes, pourrai expliquer leur résistance à l'infection au SARSCov2 comparé aux sujets âgés et ceux souffrant de pathologies chroniques (ex : diabète, HTA) chez lesquels l'expression de l'ACE est plus faible **(*Chen etJiang ,2020*).**

2.1.4 .Complément

Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire innée anti virale. Une étude récente sur le SARSCov, qui est étroitement liée au SARS Cov-2, a révélé que l'activation de la fraction C3 du complément exacerbe la maladie. Les souris C3 déficientes infectées par le SARS-Cov présentaient une forme respiratoire moins sévère, malgré des charges virales équivalentes dans les poumons, associée à une diminution de l'infiltration pulmonaire par les neutrophiles et les monocytes inflammatoires, ainsi qu'à des taux diminués decytokines et de chimiokines dans le poumon et dans le sérum (***Sheahan, 2018*).**

D'ailleurs, l'inhibition de la fraction C3 pourrait bloquer la génération des anaphylatoxines C3a et C5a au niveau intra-pulmonaire et la production de l'IL-6 par les macrophages alvéolaires, ou d'autres cellules qui expriment les récepteurs C3aR et/ou C5aR, améliorant ainsi les lésions pulmonaires**(*Huber-Lang, 2020*).**Une étude récente a noté une activation généralisée du complément, caractérisée par la génération de C3a et le dépôt de fragments C3 sur biopsie pulmonaire de patients atteints de COVID-19 sévère **(*Gao et Hu ,2020*).**

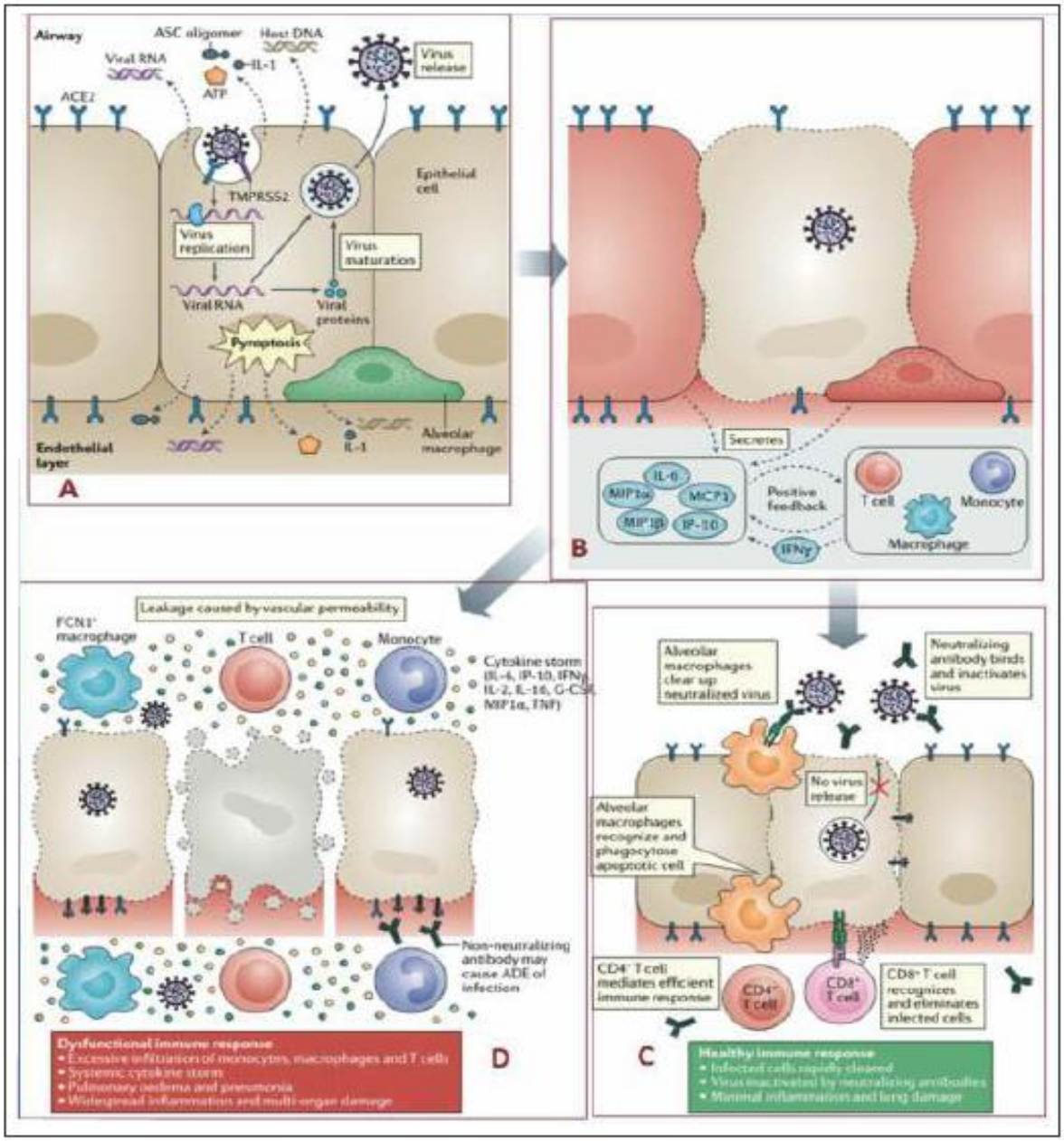


Figure 7 Réponse immunitaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2 **(*Tay etPoh ,2020*).**

(**A)** Réplication virale du SARS-CoV-2 dans la cellule cible avec libération des PAMPs et des DAMPs.
(B) Sécrétion de cytokines proinflammatoires et chimiokines permettant le recrutement des cellules immunitaires (monocytes, macrophages et lymphocytes).
(C) La Réponse immunitaire chez un sujet normal aboutit à l'élimination des cellules infectées et limite la propagation du virus.
(D) Une dysrégulation immunitaire et une réponse immunitaire exacerbée avec une tempête cytokinique entrainant des défaillances des multiples organes.

2.2 Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2-ème ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. Les TCD8+ cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes **(*Ganji ,2020*).**

2.2.1. Réponse immunitaire cellulaire

2.2.1.1. Activation des lymphocytes LT et génération des effecteurs

Lors d'une réponse immunitaire antivirale, les lymphocytes T CD4+ et CD8+s'activent après une stimulation par des antigènes viraux présentés par les molécules du CMH-classe II pour LTCD4+ et CMH classe I pour TCD8+ exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène, induisant leurs prolifération, différentiation et génération des effecteurs : LT helper (TH1, THF, TH2 et TH17) pour les T CD4+, et cellules cytotoxiques CTL pour les TCD8+ .les LT CD8 + cytotoxiques jouent un rôle dans l'élimination des cellules infectées par le SARS-COV et ainsi que l'apparition des lésions tissulaires. Elles représentent environ 80% d'infiltrat cellulaires des poumons des patients atteints de SARS COV **(*Li et Fan ,2020*).**

Les LT Helper folliculaires THF en coopération avec les LB induisent une réponse humorale T dépendantes et par la suite une production d'anticorps spécifiques du virus SARS-CoV-2 **(*Tay, 2020*). *Yonggang et al*** a rapporté l'existence d'une population aberrante Th1 avec une co-expression de l'IFN-γ et du GM-CSF chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés dans l'unité des soins intensifs USI. Cette dernière est absente chez patients atteints de formes légères et chez les sujets sains. Le TH1 (l'IFN- γ +GM-CSF+) secrète du GM-CSF et d'autres cytokines inflammatoires ce qui induit l'activation les monocytes inflammatoires (CD14+CD16+ IL6 high). Ces cellules vont être recrutées en grand nombre dans les poumons des patients atteints de syndrome respiratoire aigu sévère ***(Zhou et Fu ,2020*).**

Une étude qui a été réalisée par ***Xu et al*** a montré une augmentation de nombre des TH17 CCR6+ dans le sang périphérique d'un sujet atteint d'une forme sévère du COVID- 19. Des taux élevés de cytokines de la voie Th2 (IL-4 et l'IL-13) ont été détectés chez les patients

atteints de l'infection COVID-19. En revanche, aucune augmentation a été rapportée concernant de nombre des éosinophiles et des basophiles **(*Yang, 2020*).** Aussi, une diminution du nombre de lymphocytes Treg (CD3 +,CD4 +, CD25 +, CD127low) a été décrite chez des sujet atteints de forme sévère de l'infection COVID-19 **(Zhou et Hu, 2020).**

2.2.1.2. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS_CoV_2

La réponse immunitaire cellulaire contribue à la persistance de l'infection à SARS-CoV-2 et le passage à la chronicité. L'activation chronique et persistante des LT induit des LT épuisés et non fonctionnels. Ce phénotype a été décrit dans de nombreuses infections virales chroniques et s'accompagne souvent d'une lymphopénie. Ces LT expriment le PID-1 et le TIM3 **(V*ardhana ,2020*).** Une lymphopénie a été décrite chez des sujets atteints de l'infection COVID-19 notamment dans les formes sévères. De plus, une diminution du nombre de TCD8+ a été constatée au cours de l'infection à SARS-COV-2. Ces lymphocytes avaient un phénotype épuisé marqué par une expression augmentée du récepteur inhibiteur NKG2A. Ces résultats suggèrent que l'épuisement fonctionnel des lymphocytes cytotoxiques est associé à l'infection à SARS-CoV- 2 ***(Zheng et Gao, 2020).*** Au cours de l'infection virale, l'IL6 active la voie de signalisation STAT3 induisant une régulation positive de SOCS3 (suppression of cytokine signaling), ce dernier va baisser la phosphorylation STAT4 induite par l'IL-12, aboutissant à l'arrêt de la différenciation LTCD8+. **(*Velazquez, 2019*).** L'Il-6 peut induire également l'augmentation de l'expression de PD- 1 et le blocage de la sécrétion de IFNγ par les CTL ***(Rostain , 2020).***

2.2.1.3. Mécanisme de lymphopénie au cours de l'infection à SARS _COV_2

Plusieurs études ont montré une lymphopénie périphérique dans le cas du virus SARS-CoV-2. Dans l'étude de ***Jing*** et ***al*** une lymphopénie a été observée chez 44,4% (12/27) des patients atteints de formes légères de l'infection COVID-19 et84,6% (11/13) des patients atteints de formes sévères, avec une diminution de TCD4+ et TCD8+ plus importante dans les formes sévères.En revanche, ces LT expriment des niveaux élevés des marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38)**(*Kadkhoda, 2020*).**

En effet, des études ont montré que les particules virales et l'ARN du virus SARS-CoV-2 ont été détectés dans les LT du sang périphérique, ganglionnaires et spléniques, ce qui suggère que le virus SARS-CoV-2 pourrait infecter directement les LT induisant une lymphopénie et une altération de la réponse antivirale. Cependant les LT n'expriment pas l'ACE2, ce qui laisse la question ouverte sur le mécanisme d'adhésion de ce virus aux LT. De plus, la séquestration des LT au site d'infection (poumons) et l'élimination des LT par apoptose ont été rapportées afin d'expliquer l'origine de cette lymphopénie **(*Liu et Zhang, 2020*).**

2.3. Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD(receptor binding domain) du virus SARS-CoV-2 **(*Rokni, 2020*),** ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) .les anticorps dirigés contre le domaine RBD sont hautement immunogènes.

En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible. Dans le cas du virus SARS-COV-1, les IgG étaient détectables en moyenne 2 semaines après le début des symptômes, avec un pic après 2 mois. Ces taux élevés sont restés présents pendant 6 mois, puis ont diminué progressivement (demi-vie médiane: 6,4semaines) pour devenir indétectables 2 ans après la maladie. Les IgM sont devenues indétectables 3 mois après la maladie **(*Mo et Zeng, 2006*).** Par ailleurs, les patients ayant souffert de formes sévères du

SRAS semblent développer des taux sanguins d'anticorps neutralisants plus élevés pendant la maladie, mais moins durables que ceux observés chez des patients atteints de formes bénignes **(*Ho et Chen ,2005*).**

CHAPITRE 3

MÉTHODES DE DÉPISTAGE

3.1. Diagnostic biologique direct du COVID-19

3.1.1. Diagnostic moléculaire du COVID-19 (RT_PCR)

3.1.1.1. Principe de la RT-PCR

La RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) en temps réel est le test qualitatif et quantitatif de diagnostic précoce. Celle-ci consiste en une transcription de l'ARN viral par une enzyme (la transcriptase Inverse) en ADNc. En utilisant l'ADNc retranscrit à partir de l'ARN viral extrait du virus.

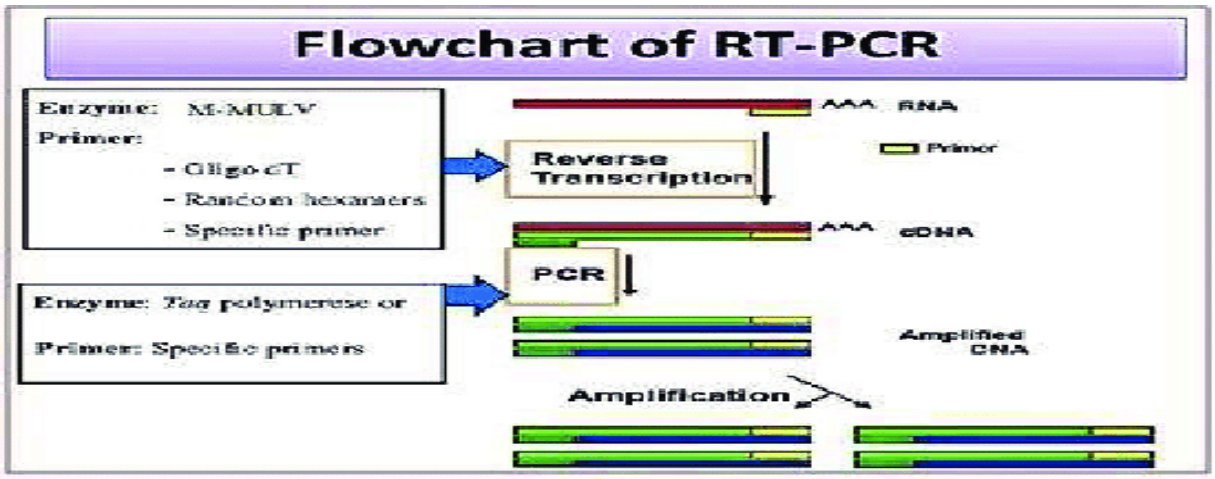


Figure 8 Schéma de la RT-PCR montrant que l'ARN isolé des cellules ou des tissus est utilisé comme substratdans la transcription inverse pour la synthèse de l'ADNc qui servira de modèle pour l'amplification par PCR.

3.1.1.2. Etapes pré-analytiques

- ✓ **Collecte et transport des prélèvements**

En se basant sur la biologie du virus SARS CoV2 chez l'Homme, les principaux prélèvements effectués à visée diagnostique sont issus des voies respiratoires supérieures: Ecouvillons nasopharyngés (NP), oropharyngés (OP), aspiration nasale,…. ou inférieures comme les crachats, le liquide bronchoalvéolaire (LBA), l'aspiration endotrachéale et la biopsie bronchique. Le recours à d'autres types de prélèvements comme les selles est en

visageable. Le choix du type de prélèvement dépend de sa sensibilité à détecter le virus, et du délai par rapport au début des symptômes cliniques.

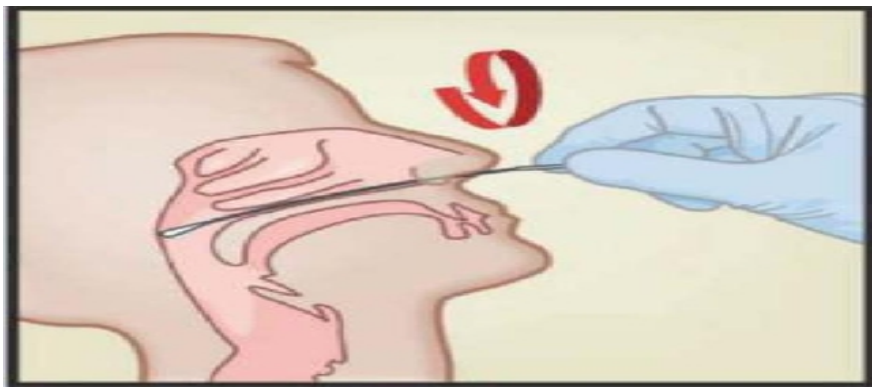


Figure 9 Réalisation d'un écouvillonnage naso-pharyngé.

3.1.1.3. Etapes analytiques

La détection de l'ARN viral par RT-PCR en temps réel se fait en plusieurs étapes: une étape d'extraction du matériel génétique du virus (ARN viral) manuelle ou automatisée, une étape de rétro transcription de cet ARN en ADN complémentaire (RT-PCR) en utilisant une rétro transcriptase comme la MMLV (Moloney Murine Leukemia Virus), et enfin une amplification en temps réel de cet ADNc en plusieurs copies permettant sa détection (PCR en temps réel ou PCR quantitative = qPCR). Les étapes de RT-PCR et PCR en temps réel se font le plus souvent en une seule étape (One step).

La détection utilise le plus souvent la technologie des sondes d'hydrolyse (TaqMan®) basée sur l'utilisation d'une sonde spécifique de la cible recherchée, marquée à un fluorochrome. Ainsi, on aura autant de fluorochromes que de cibles recherchées si les cibles sont détectées simultanément dans le même puits (Multiplexage). Cette technique est qualitative, elle ne pourra que renseigner sur la présence ou l'absence de l'ARN viral dans l'échantillon analysé.

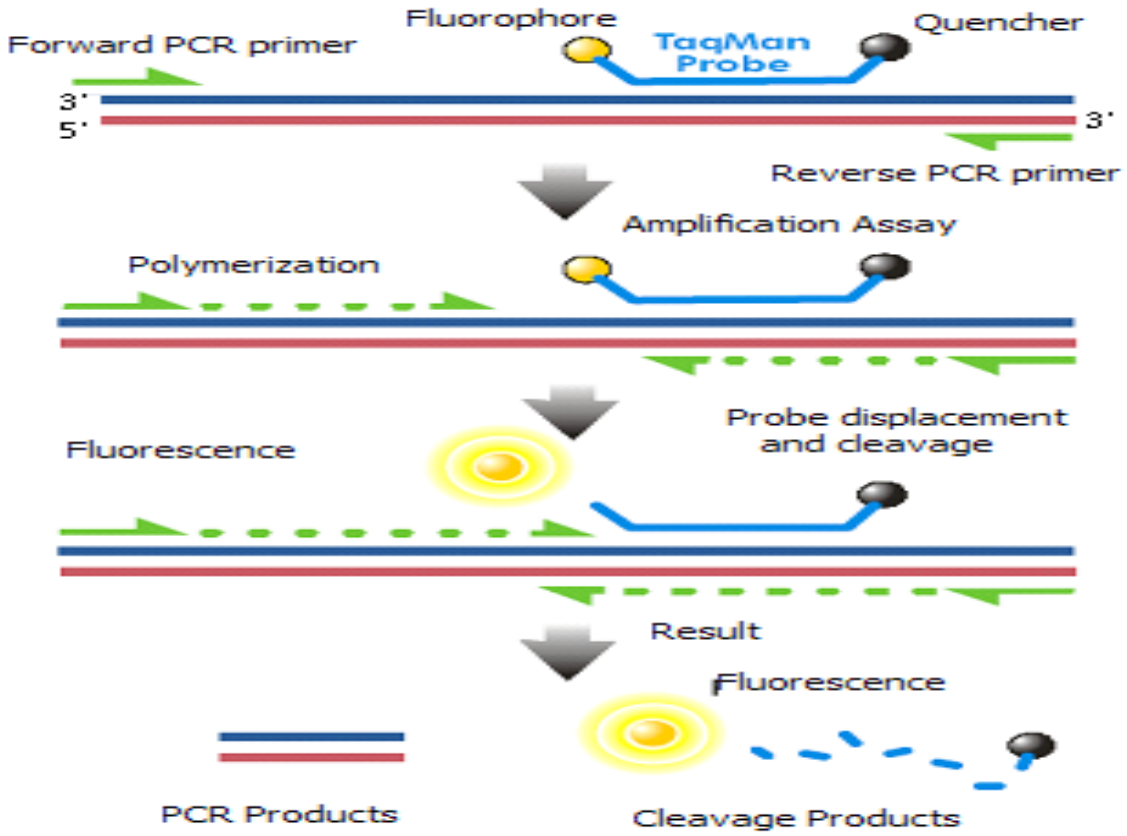


Figure10 Principe de détection des produits de PCR par la méthode Taqman.

3.1.1.4. Etapes post analytiques: Interprétation de Résultats

Ajustant le seuil (Threshold) au niveau de la phase logarithmique ou exponentielle de la courbe d'amplification (Représentation en Log). La valeur « Ct » ou Cycle threshold est le nombre de cycles à partir duquel l'amplification est significative (Fluorescence au-dessus du bruit de fond). Il s'agit du point d'intersection entre la ligne seuil et la courbe d'amplification (Figure 11). Il existe une relation inversement proportionnelle entre la valeur du Ct et la charge virale : Plus la charge virale est importante dans l'échantillon initial, plus le Ct est faible et inversement. La validation des contrôles positifs, négatifs et du contrôle interne pour chaque échantillon est indispensable avant de procéder à l'analyse de la présence ou l'absence de l'ARN viral pour chaque échantillon. Il est à noter que le contrôle interne peut ne pas être amplifié dans les échantillons positifs.

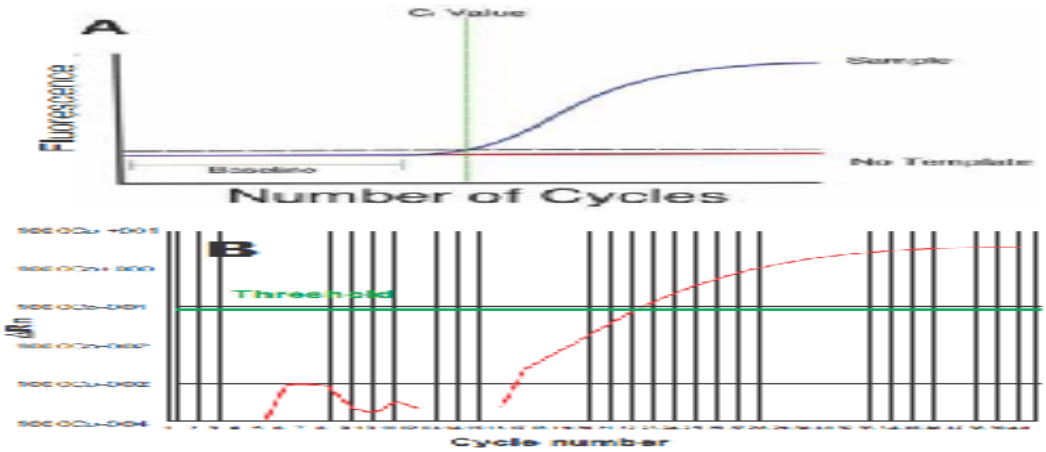


Figure 11 Représentation schématique d'une courbe d'amplification.
A : Représentation linéaire. B : Représentation en Log.

3.2. Diagnostic biologique indirect ou sérologique du COVID-19

3.2.1 .Tests sérologiques et immunologiques

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG. Ils offrent certains avantages par rapport à la RT-PCR **(*Carter, 2020*) :**

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

Ces tests ont un énorme potentiel pour l'épidémiologie du COVID-19 mais les résultats des tests peuvent être affectés par au moins trois situations **(*John Hopkins, 2020*) :**

- Un sous-groupe de sujets avec un résultat positif des tests moléculaires (RT_PCR) pour le SARS-CoV-2 sont séronégatives en raison du retard dans la production d'anticorps après l'infection,
- Les sujets peuvent être séropositifs mais négatifs pour les tests moléculaires reflétant la clairance d'une infection plus précoce et plus bénigne,
- Sensibilité et spécificité limitées des dosages. Le dernier problème est particulièrement important car même un petit pourcentage de résultats faussement positifs en raison d'une faible spécificité (réaction croisée) peut conduire à une prévalence prédictive trompeuse des anticorps dans une population donnée, ce qui peut avoir un impact indésirable sur les décisions socio-économiques et la confiance générale du public dans les résultats.

3.2.1.1. Test immunochromatographique en flux latéral (test rapide)

Il est urgent d'adopter une méthode de test précise et rapide pour identifier rapidement un grand nombre de patients infectés et de porteurs asymptomatiques afin de prévenir la transmission du virus et d'assurer un traitement rapide des patients. Nous avons mis au point un immuno-essai rapide et simple au point de service qui permet de détecter simultanément les anticorps de l'immunoglobuline M (IgM) et de l'IgG contre le virus de la Cov 2 du SRAS dans le sang humain de 15 à 20 minutes, ce qui permet de détecter les patients à différents stades d'infection. Le kit de test d'anticorps combiné SARS Cov 2 rapide IgG IgM. Il s'agit d'un immuno-essai qualitatif à flux latéral pour la détermination rapide de la présence ou de l'absence d'IgM anti SRAS Cov 2 et d'IgG anti SARS Cov 2 chez l'homme (sang entier,sérum et plasma) **(Smoot, 2020).**Le mécanisme de l'essai est basé sur l'hydratation et le transport des réactifs lorsqu'ils interagissent avec l'échantillon à travers la bande par écoulement latéral chromatographique.

Lorsque l'échantillon circule dans le dispositif, les anticorps anti SARS Cov 2 IgG et IgM, s'ils sont présents dans l'échantillon, sont liés par l'antigène SARS Cov 2 marqué par le réactif colorimétrique fixé sur le tampon conjugué. Comme l'échantillon conjugué continue de voyager vers le haut de la bande, les anticorps anti SARS-Cov 2 IgM sont liés sur la ligne

M (IgM), et les anticorps anti COVID 19 IgG sont liés à la ligne G (IgG). Si l'échantillon ne contient pas d'anticorps du SARS-Cov-2, aucun complexe marqué ne se lie à la zone d'essai et aucune lignée n'a pu être observée. Une ligne rouge-violet apparaîtra dans la zone de la ligne de contrôle pendant l'exécution de tous les tests valides, que l'échantillon soit positif ou négatif pour l'infection par le SARS-Cov-2 **(*Smoot, 2020*).**

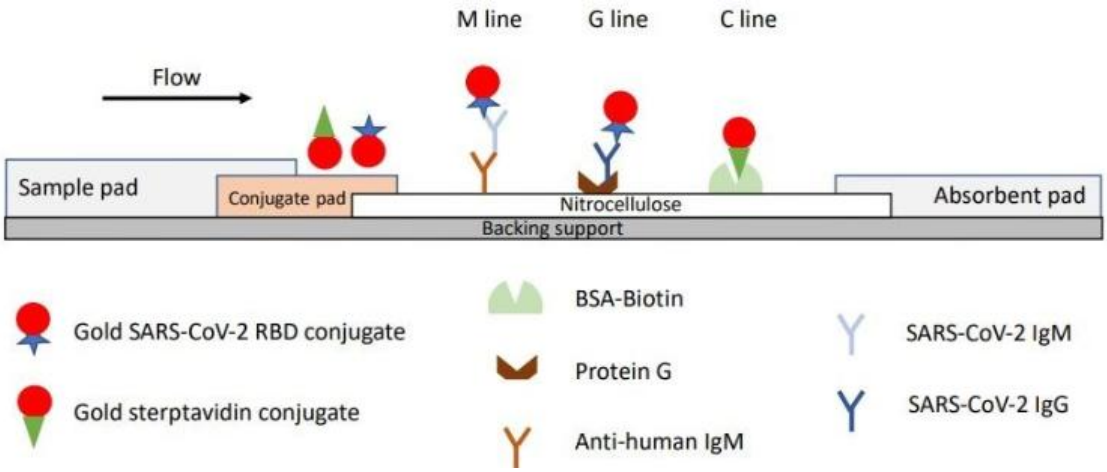


Figure 12 Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2, IgM, IgG.

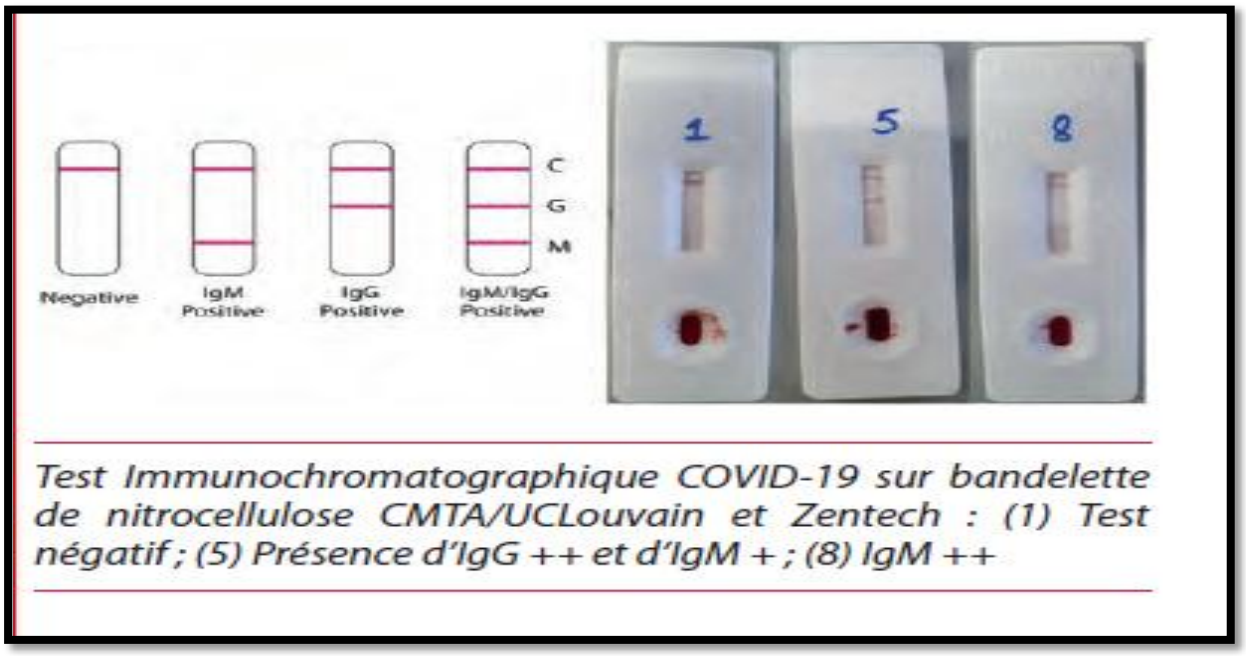


Figure 13 Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2 IgM IgG. B : une illustration des différents résultats des tests ; C, ligne de commande ; G, ligne d'IgG ; M, ligne d'IgM. IgG, immunoglobuline G; IgM, immunoglobuline M **(Wall, *2020*).**

3.2.1.2 .Dosage immunoenzymatique (ELISA)

L'ELISA est une technique de micro puits sur plaque conçue pour détecter et quantifier des substances telles que des peptides, des protéines, des anticorps et des hormones. Le test peut être qualitatif ou quantitatif, et le délai d'obtention des résultats est généralement de 1à 5 heures. Dans le cas du SRAS CoV-2 comme le montre la figure 6A, les puits de plaque sont généralement recouverts d'une protéine virale. S'ils sont présents, les anticorps antiviraux dans les échantillons de patients se lieront spécifiquement, et le complexe anticorps antigène lié peut être détecté avec un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture colorimétrique. Le test ELISA est rapide et a la capacité de tester plusieurs échantillons et est adaptable à l'automatisation pour un débit accru, mais peut être variable en sensibilité (***Walls et Park, 2020*).**

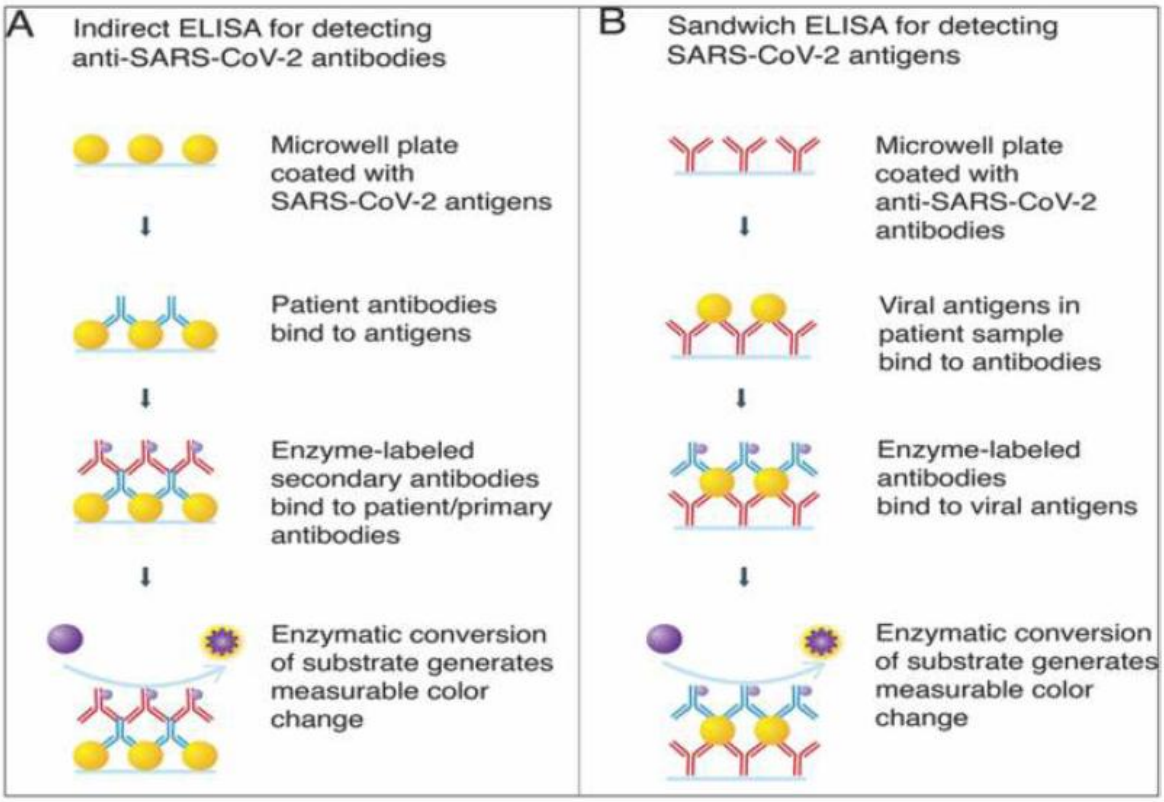


Figure 14 Dosages ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B) (***Smoot ,2020*).**

CHAPITRE 4

LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES D'URGENCE

4. les traitements symptomatiques d'urgence

4.1. Oxygénothérapie

Oxygénothérapie : qu'est-ce que c'est ?

L'oxygénothérapie est définie comme un traitement médical ayant pour but de délivrer de l'oxygène à une personne qui en a besoin par les voies respiratoires, via une sonde nasale, un masque ou grâce à un caisson prévu à cet effet. Parmi les malades atteints de la Covid-19, certains nécessitent une assistance en oxygène pour les aider à mieux respirer, on parle alors de patients oxygéno-requérants. "L'objectif de l'oxygénothérapie est de maintenir une saturation sanguine en oxygène (SpO2) chez le patient à plus de 92%" explique la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son communiqué du 9 novembre. La saturation en oxygène représente la quantité d'hémoglobine oxygénée dans le sang. Elle sert à évaluer rapidement les fonctions respiratoires d'un patient. Les valeurs "normales" se situent entre 95 et 100%**.**

Les modes d'administration de l'O2 varient en fonction des débits administres :

- Lunettes à oxygène : débit entre 0,5 à 5l/min ;
- Masque à oxygène : débit entre 5a8 l/min ;
- Masque à oxygène avec réserve au-dessus de 8l/min (uniquement en l'absence de respirateur).

4.2. Ventilation mécanique

Si non amélioration après 1 à 2h, Les patients concernés sont ceux présentant une insuffisance respiratoire aigüe d'installation rapide inexpliquée, avec ou sans notion de contage ou des patients déjà hospitalisés et dont l'hypoxémie n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie.

4.2.1. **Objectifs** : Ventilation protectrice

- Corriger suffisamment les échanges gazeux.
- Optimiser le recrutement alvéolaire.

- Minimiser le risque baro-volotraumatique.
- Limiter le risque de transmission du virus au personnel et aux autres patients.

4.2.2. Intubation

- Intubation en séquence rapide sous vidéo laryngoscopie (si disponible).
- Protection maximale contre la projection de gouttelettes.
- Aspiration utilisant les systèmes clos.

4.2.3. Mode ventilatoire

- Ventilation assistée-contrôlée en volume (VAC).
- Débit inspiratoire constant (rectangulaire).
- Débit inspiratoire règle entre 50 et 60 L/mn.
- Pause télé-inspiratoire de 0,2 à 0,3s.
- Pression de plateau < 30 cm de H2O.

4.2.4 .Volume courant (VC) : VC = 6 ml/kg de poids idéal

- Poids idéal Femmes : = 45,5 + 0,91 (taille en cm - 152,4).
- Poids idéal Hommes : = 50+ 0,91 (taille en cm - 152,4).

4.2.5. Fréquence respiratoire (FR)

- FR = 20 à 30 cycles /mn
- Réglée pour un pH sanguin compris entre 7,30 et 7,45.

4.2.6 .Pression Expiratoire Positive (PEP)

Débuter par 8 à 10 cmH2O puis augmenter la PEP par paliers de 2 cmH2O toutes les 5 mn jusqu'à l'obtention d'une pression de plateau comprise entre 28 et 30 cm H2O, sans dépasser une PEP totale (PEP + PEP intrinsèque) de 20 cm de H2O.

4.2.7. FiO2

- FiO2 =30 à 100 %.Adaptée pour obtenir une SpO2 entre 88 et 92 % et/ou une PaO2 entre 55 et 80 mm Hg.

4.2.8. Sédation –Curarisation

- Sédation profonde et curarisation initiale sont recommandées dans les formes sévères pendant les 48 premières heures ;
- Ensuite, sédation adaptée pour obtenir une bonne adaptation du patient au ventilateur. Manœuvres de recrutement **:**
- En cas de désaturation profonde (après déconnexion).
- Augmentation transitoire du niveau des PEP dépasser une pression de plateau de40 cm de H20.

4.2.9. Décubitus ventral (DV)

- Positionnement du patient en décubitus ventral pendant 6 à 18 heures/24 heures ;
- Evaluation de l'efficacité : PaO2 après une heure et 04 heures de DV.
- Prévention des lésions de pression par les changements de position de la tête et des bras toutes les heures ;
- Sécurisation de la sonde trachéale et des cathéters lors des changements de position.

4.2.10. ECMO (extracorporelle membrane oxygénation)

- Dans les milieux ayant accès à une expertise en oxygénation extracorporelle (ECMO), elle peut être envisagée chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aigu et une hypoxémie réfractaire malgré les stratégies de ventilation et des soins de support. Un essai contrôlé randomisé évaluant l'ECMO chez des patients adultes atteints de SDRA a été interrompu de façon précoce et n'a permis de relever aucune différence significative sur le résultat principal de mortalité à 60jours par rapport à la prise en charge médicale standard (incluant le décubitus ventral et la curarisation**).**
- Si Fio2 < a 90% et indice d'oxygénation< a 80mm hg pendant plus de 3 h et Pplat s> 3mmhg.

4.3 .Traitement associé

- Remplissage vasculaire adapte.
- Vasopresseurs : Noradrénaline, Adrénaline, Dobutamine.
- Pas d'antibiotique à large spectre.
- Antibiothérapie systématique dans le cas de SDRA ou s'il existe des foyers décondensation alvéolaire. On prescrira une céphalosporine de 3eme génération associée à une quinolone.
- Prévention et traitement des complications.

4.3.1. Vitamine C (Acide ascorbique)

C'est une vitamine hydrosoluble avec des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, qui influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire; elle constitue un cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes. Son indication peut être plus adaptée aux formes graves de COVID-19 (stress oxydatif et inflammation sévère); d'autres études sont en cours.

4.3.2. ZINC

Une étude observationnelle rétrospective a comparé la supplémentation en zinc à l'absence de supplémentation en zinc chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 ayant reçu de l'Hydroxychloroquine et de l'azithromycine du 2 mars au 5 avril 2020. Parmi les 932 patients inclus dans cette étude, 411 patients ont reçu du zinc. En analyse uni variée, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de durée de séjour à l'hôpital, durée de la ventilation mécanique, débit maximal d'oxygène, débit moyen en oxygène, ou FiO2 moyenne; en analyse bi variée, la diminution de la mortalité des patients traités en réanimation est non significative dans le groupe avec zinc.

4.3.3. Vitamine D

Le rôle de la supplémentation en vitamine D dans la prévention ou le traitement du COVID-19 n'est pas connu. La justification de l'utilisation de la vitamine D repose en grande partie sur ses effets immuno-modulateurs qui pourraient protéger contre l'infection COVID-19 ou réduire la gravité de la maladie. Des études observationnelles en cours évaluent le rôle de la vitamine D dans la prévention et le traitement du COVID-19.

4.4. Traitements des patients avec des Anticoagulants

Le COVID-19 est associée à un état prothrombotique, avec des élévations de la fibrine, des produits de dégradation de la fibrine, le fibrinogène et les D-dimères. En fait, ces marqueurs ont été associés aux mauvais résultats cliniques**(*Agostini et al.,2020*)**thromboses veineuses et embolies pulmonaires compliquent souvent la COVID-19 parce qu'il existe des altérations de l'équilibre thrombotique / fibrinolytique endothélial pouvant prédisposer à la thrombose non seulement dans la circulation pulmonaire mais aussi dans les veines périphériques et les artères de la circulation cérébrale, provoquant des accidents vasculaires cérébraux, des thromboses peuvent survenir dans tous les lits artériels y compris celle de la circulation coronarienne et rénale. La décharge cytokinique inflammatoire provoquée par le SASRS-Cov2 active les polynucléaires neutrophiles qui vont produire des pièges extracellulaires (neutrophile extracellulaire traps (TNE)), activer les fonctions pro-coagulantes de l'endothélium, contribuant ainsi à la coagulation et à la formation de thrombis étroitement organisés dans la COVID-19 **(*Levy, 2020*)**. Très peu de données prospectives démontrent les bénéfices de la surveillance des marqueurs de la coagulation ou l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de doses thérapeutiques d'anticoagulants chez les personnes atteintes de COVID-19 en l'absence d'autres indications (***Chan et al., 2003*).**

4.4.1. Surveillance de l'hemostase des patients hospitalisés avec Covid-19

Pour surveillé l'hémostase des patients hospitalisés avec COVID-19, il faut contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants: Numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou TP), TCA, fibrinogène, et D-Dimères, il faut contrôler aussi pour le diagnostic d'une CIVD la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine (***Sophie et al., 2020*).**

4.4.2. Doses et modes d'administration selon les cas

4.4.2.1. En cas de risque thrombotique intermédiaire

Il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : par exemple, enoxaparine 4000 UI/24h SCou tinzaparine 3500 UI/24h SC.

Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 50 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine : enoxaparine 2000 UI/24h SC pour une Clcr entre 15 et 30 ml/min ou tinzaparine 3500 UI/24h SC pour une Clcr entre 20 et 30 ml/min **(*Sophie et al., 2020*).**

4.4.2.2. En cas de risque thrombotique élevé

Il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids >120 kg. En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h **(*Sophie et al., 2020*).**

4.4.2.3. En cas de risque thrombotique très élevé

Il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère **(Sophi *et al*., 2020)**

4.4.2.4. Chez tous les patients obèses

(IMC > 30 kg/m2), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont: a.enoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg b.

avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 UI/kg (poids réel) /12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h ou HNF 500 UI/kg/24 h **(*Sophie et al., 2020*).**

4.4.2.5. Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique Standard

Il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3ème injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé (***Sophie et al., 2020***).

4.5. Possibilité d'injection de l'hémoglobine d'*Arenicola marina* aux patients en réanimation

La nécessité de développer un substitut sanguin est maintenant urgente en raison de la préoccupation croissante concernant l'épidémie d'ESB en Europe et l'épidémie mondiale de VIH/SIDA, qui ont réduit l'approvisionnement en sang. L'hémoglobine soluble extracellulaire a longtemps été étudiée pour son utilisation possible comme alternative sûre et efficace à la transfusion sanguine, mais cela a rencontré peu de succès. Des essais cliniques ont révélé des effets secondaires indésirables – dommages oxydatifs et vasoconstriction – qui entravent l'application de l'hémoglobine libre de cellules comme substitut sanguin. Nous avons abordé ces problèmes et avons trouvé un nouveau substitut de sang extracellulaire prometteur : l'hémoglobine polymérique extracellulaire géante naturelle de l'annelide polychète *Arenicola marina* (***Franck et al., 2006***).



Figure15 *Arenicola marina* **(*Christine, 2015*).**

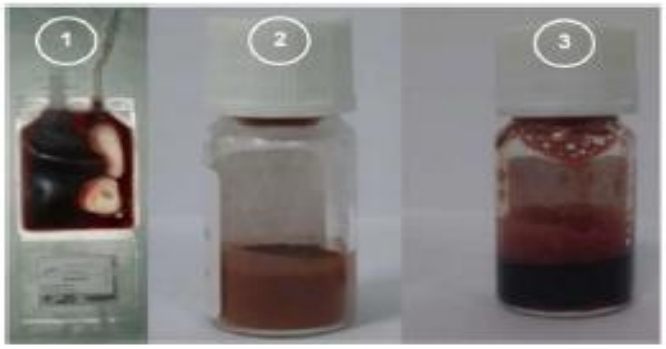


Figure 16 Extraction de l'hémoglobine d'*Arenicola marina* purifiée et présentée sous différentes formes galéniques de conservation 1 : Sous forme liquide dans une poche prête à l'emploi 2 : Sous forme lyophilisée 3:Sous forme de solution après ajout d'eau ppi dans un lyophilisat **(*Lupo, 2020*).**

CHAPITRE 5

DIFFÉRENTS STRATÉGIES ET PROTOCOLES DE TRAITEMENT DE COVID_19 ET LEURS EFFICACITÉS

5.1. Hydroxychloroquine

5.1.1. Compositions chimiques et sources de CQ et HCQ

La CQ et la HCQ ont des structures chimiques et des mécanismes d'action cellulaires similaires. Le CQ est administré sous forme de sel de phosphate, tandis que le HCQ est administré sous forme de sulfate. Les deux médicaments sont absorbés dans le tractus intestinal supérieur **(*Dörner, 2020*).**Le CQ est produit par modification systématique de la quinine, qui est un alcaloïde végétal et un composé contenant de la quinoléine. Hans Andersag a découvert le CQ en 1934 au laboratoire Bayer et l'a nommé « Resochin ». Il est devenu disponible dans la pratique clinique en 1947 et est rapidement devenu le médicament de choix pour le traitement du paludisme **(*Andersag ,2020*).** La CQ, la 7-chloro-4-(4-diéthylamino-1-méthylbutylamino)-quinoléine est préparée en faisant réagir la 4-diéthylamino-1-méthylbutylamine avec la 4,7-dichloroquinoléine à 180°C.Chacun des deux composants impliqués dans la synthèse CQ peut être préparé de plusieurs manières (Figure 17)**(*Drake et Creech,2020*).** En 1946, le sulfate de HCQ a été synthétisé en tant que dérivé de la CQ en incorporant un groupe hydroxyle dans la CQ, et ils partagent tous deux des mécanismes d'action comparables en tant que bases faibles et immunomodulateurs**(*Liu, 2020*).**

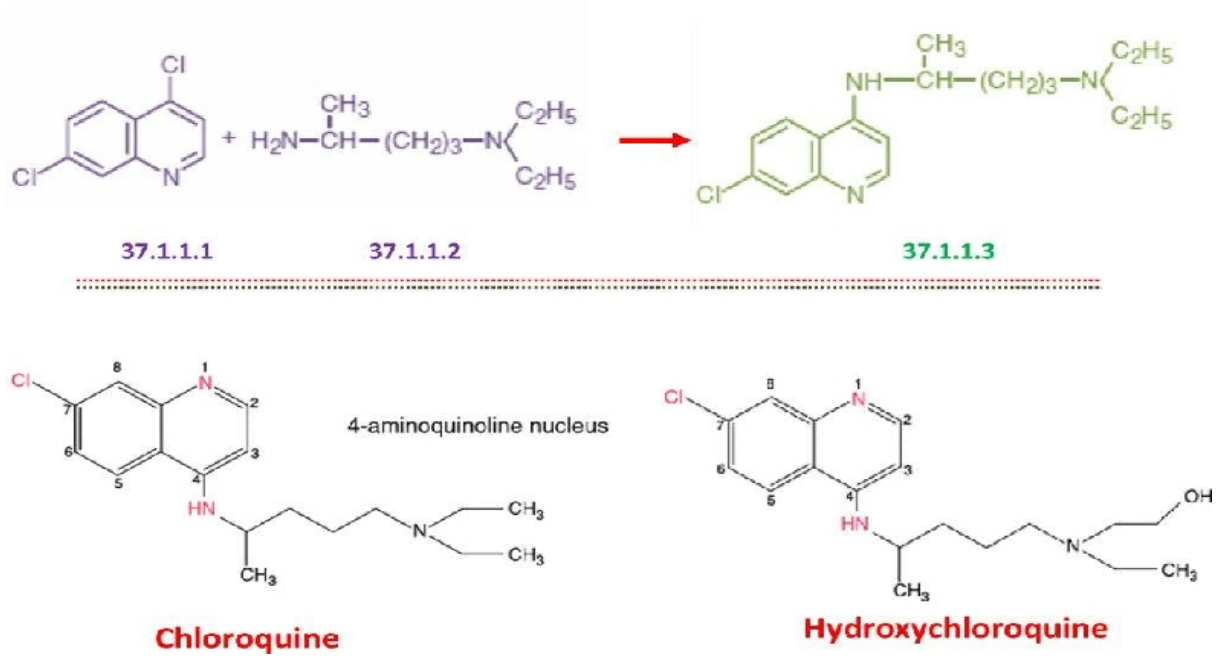


Figure 17 Composition chimique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

5.1.2 .Mécanismes d'action

Différents modes d'action sont postulés pour expliquer les effets thérapeutiques et/ou indésirables de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine, dont la plupart ont été basés sur des études in vitro. Notamment, le lien entre ces mécanismes et l'efficacité et l'innocuité clinique observée in vivo n'a pas encore été entièrement défini. Les médicaments antipaludiques ont des effets moléculaires directs sur l'activité lysosomale, l'autophagie et les voies de signalisation **(Fig. 18)**. Des données sur les effets de ces médicaments sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), les cellules B, d'autres cellules présentatrices d'antigène et les cellules T sont également disponibles **(Fig. 19**). Comme pour diverses interventions thérapeutiques du système immunitaire, le mécanisme d'action est probablement dépendant du contexte (c'est-à-dire dépendant des conditions inflammatoires et/ou des tissus ou organes affectés).

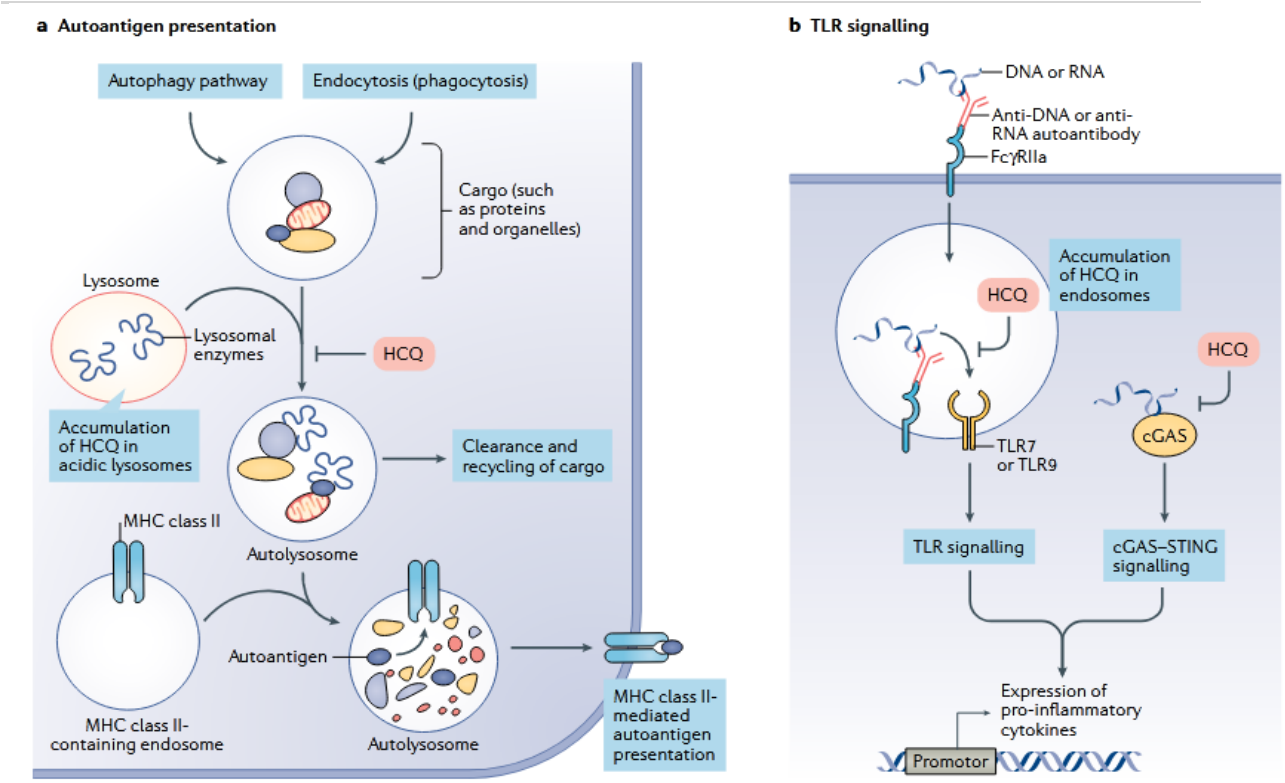


Figure18 Mécanismes moléculaires potentiels de l'hydroxychloroquine au cours de l'autoimmunité.

A | L'hydroxychloroquine (HCQ) pénètre et s'accumule dans les lysosomes selon un gradient de pH. Dans les lysosomes, l'hydroxychloroquine inhibe la dégradation de la cargaison provenant de l'extérieur (via endocytose ou phagocytose) ou interne (via la voie de l'autophagie) dans les autolysosomes en augmentant le pH pour empêcher l'activité des enzymes lysosomales. L'inhibition de l'activité lysosomale peut empêcher la présentation de l'autoantigène médiée par le CMH de classe II.

B| L'hydroxychloroquine peut également s'accumuler dans les endosomes et se lier au petit sillon de l'ADN double brin. Ce médicament peut inhiber la signalisation du récepteur Toll-like (TLR) en modifiant le pH des endosomes (impliqués dans le traitement du TLR) et/ou en empêchant TLR7 et TLR9 de se lier à leurs ligands (ARN et ADN, respectivement). L'hydroxychloroquine peut également inhiber l'activité du capteur d'acide

nucléique GMP-AMP cyclique (cGAMP) synthèse (cGAS) en interférant avec sa liaison à l'ADN cytosolique. En empêchant la signalisation TLR et la signalisation cGAS-stimulator of interferon genes (STING), l'hydroxychloroquine peut réduire la production de cytokines pro-inflammatoires, y compris les interférons de type I.

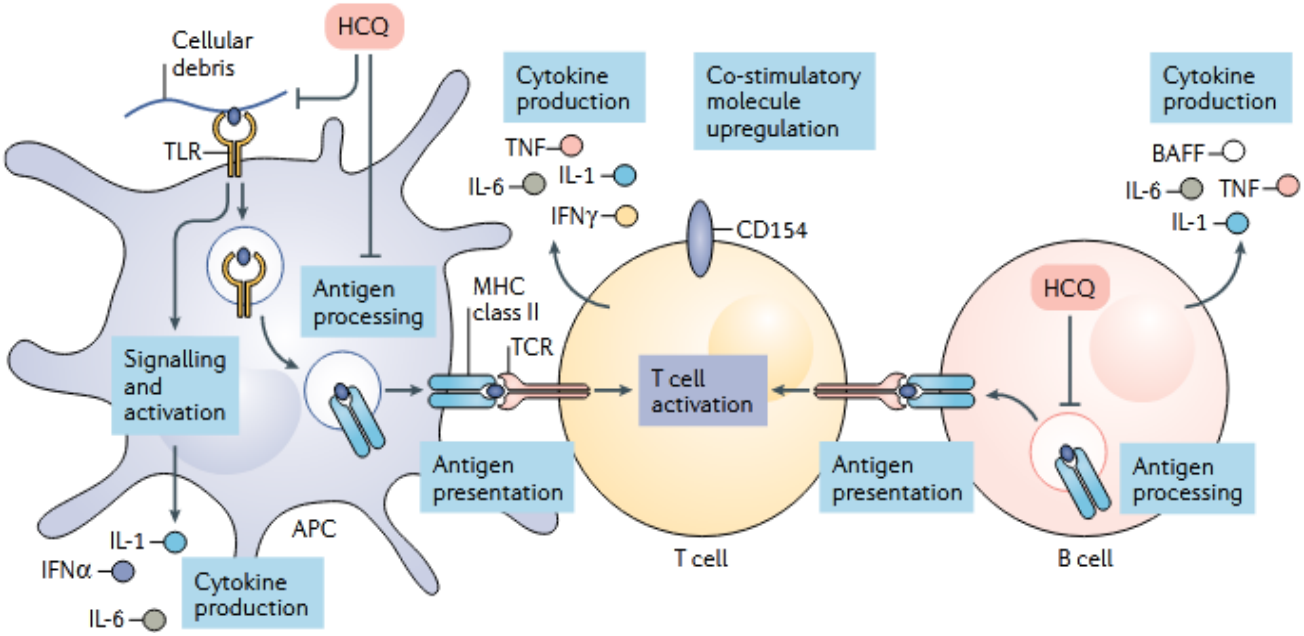


Figure19 Effets cellulaires potentiels de l'hydroxychloroquine au cours de l'auto-immunité.

L'hydroxychloroquine (HCQ) peut interférer avec l'activation immunitaire à divers niveaux cellulaires en inhibant divers processus immunitaires innés et adaptatifs. Au cours de l'auto-immunité, les débris cellulaires peuvent activer les voies de signalisation des récepteurs Toll-like 7 (TLR7) et TLR7 dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et d'autres cellules immunitaires présentatrices d'antigènes (APC), y compris les monocytes, les macrophages et les cellules B, entraînant l'activation de plusieurs types cellulaires et sécrétion de diverses cytokines pro-inflammatoires. Dans les APC, l'hydroxychloroquine interfère potentiellement avec la liaison des ligands TLR7 et TLR9 et la signalisation TLR (par inhibition lysosomale et signalisation MyD88 réduite), ce qui inhibe l'activation cellulaire et la production de cytokines médiées par TLR. Dans les APC, telles que les pDC

et les cellules B, ce médicament inhibe également le traitement de l'antigène et la présentation ultérieure du CMH de classe II aux cellules T, empêchant l'activation, la différenciation et l'expression des cellules T des molécules co-stimulatrices (telles que CD154) et réduisant également la production de cytokines (telles que IL-1, IL-6 et TNF) par les cellules T et les cellules B. BAFF, facteur d'activation des cellules B.

5.1.2.1. Effets moléculaires

A- Inhibition de l'activité lysosomale et de l'autophagie

Un mode d'action important de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine est l'interférence de l'activité lysosomale et de l'autophagie. Il est largement admis que la chloroquine et l'hydroxychloroquine s'accumulent dans les lysosomes (lysosomotropisme) et inhibent leur fonction. In vitro, la chloroquine peut déstabiliser les membranes lysosomales et favoriser la libération d'enzymes lysosomales à l'intérieur des cellules**(*Wu,2020*)** . Bien que les preuves de ce dernier mécanisme soient rares, la capacité de ces médicaments à interférer avec l'activité lysosomale a été documentée à plusieurs reprises **(*Basha ,2020*).** L'interférence de l'activité lysosomale pourrait inhiber la fonction des lymphocytes et avoir des effets immunomodulateurs voire anti-inflammatoires.Un mécanisme par lequel ces médicaments pourraient avoir des effets anti-inflammatoires est l'altération de la présentation de l'antigène via la voie lysosomale. Les lysosomes contiennent des enzymes hydrolytiques et coopèrent avec d'autres vésicules pour digérer la cargaison (comme les organites et le matériel de l'intérieur de la cellule (dans un processus connu sous le nom d'autophagie) ou le matériel de l'extérieur de la cellule (via la voie d'endocytose ou de phagocytose)). Les lysosomes sont impliqués non seulement dans le recyclage des substrats cellulaires(***Pan, 2021*)** mais aussi dans le traitement des antigènes et la présentation du CMH de classe II, favorisant indirectement l'activation immunitaire **(*xfors, 2020*)**. L'autophagie est également impliquée dans la présentation de l'antigène et l'activation immunitaire. Par exemple, les données d'une étude suggèrent que l'autophagie est importante pour la présentation de l'auto-antigène médiée par le CMH de classe II par les cellules présentatrices d'antigène aux cellules $CD4^+$ T. Comme le pH dans les lysosomes est optimal pour les enzymes lysosomales impliquées dans l'hydrolyse, en augmentant le pH des compartiments

endosomaux , la chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient altérer la maturation des lysosomes et des autophagosomes et inhiber la présentation de l'antigène le long de la voie lysosomale .

Dans l'ensemble, les études disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine et la chloroquine altèrent ou inhibent les fonctions lysosomales et autophagosomes et par la suite l'activation immunitaire**.**

Au-delà du lysosomotropisme, des efforts pour identifier des cibles moléculaires exactes de l'hydroxychloroquine au sein du lysosome sont également en cours. Une étude a identifié la palmitoyl-protéine thioestérase 1 (**PPT1)**, une enzyme impliquée dans le catabolisme des protéines modifiées par les lipides, comme cible lysosomale potentielle de la chloroquine et de ses dérivés. L'hydroxychloroquine peut se lier et inhiber l'activité de la PPT1, et, notamment, la PPT1 est surexprimée dans le tissu synovial des patients atteints de PR.

B - Inhibition des voies de signalisation

L'hydroxychloroquine et la chloroquine peuvent également interférer avec la signalisation du récepteur Toll-like (TLR). Par exemple, des modifications du pH endosomal peuvent interférer avec le traitement des TLR9 et TLR7 et, par conséquent, ces médicaments antipaludiques pourraient empêcher l'activation des TLR lors de stimuli extracellulaires en médiant les modifications du pH local. La chloroquine ou l'hydroxychloroquine peuvent également se lier directement aux acides nucléiques et pourraient donc bloquer la signalisation TLR9 au niveau intracellulaire en inhibant les interactions TLR-ligand (blocage stérique). Cette dernière hypothèse est étayée par une analyse basée sur la résonance plasmonique de surface et la spectroscopie de fluorescence montrant que les médicaments antipaludiques peuvent directement inhiber les interactions CpG-TLR9. En plus de la signalisation TLR9, la chloroquine peut également inhiber l'activation médiée par l'ARN de la signalisation TLR7 . Bien que les modes d'action exacts par lesquels ces médicaments inhibent TLR7 et TLR9 nécessitent une délimitation plus poussée au niveau moléculaire , l'inhibition du traitement du TLR et l'inhibition de la liaison du TLR sont probablement des mécanismes d'action centraux.

Un autre mode d'action potentiel de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine est l'interférence avec l'activité de la GMP-AMP cyclique (cGAMP) synthase (cGAS) en inhibant la liaison du ligand **(*Zhang, 2014*)** . La voie cGAS-stimulator of IFN genes (STING) est une source majeure de la réponse IFN de type I. L'ADN cytosolique se lie au cGAS et au second messager cGAMP pour médier la transcription dépendante de STING des IFN de type I par l'intermédiaire du facteur de transcription IFN régulateur facteur 3 (IRF3)(***Zhang et al., 2013*)** . Notamment, des inhibiteurs de cGAS sont actuellement en cours de développement pour le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires **(*An et al., 2015*).**

5.1.2.2 .Effets cellulaires

A -Production de cytokines et activation immunitaire

L'hydroxychloroquine et la chloroquine peuvent réduire indirectement la production de cytokines anti-inflammatoires par divers types cellulaires. In vitro, l'hydroxychloroquine et la chloroquine inhibent la production d'IL-1, IL-6, TNF et IFNγ par les cellules mononucléées . De plus, le traitement à l'hydroxychloroquine inhibe la production de TNF, IFNα, IL-6 et CCL4 (également connu sous le nom de MIP1β) dans les co-cultures de pDC et de cellules tueuses naturelles stimulées par des complexes immuns contenant de l'ARN **(*Wallace et al.,1994*).**Les signaux TLR stimulent la production de cytokines, et donc l'hydroxychloroquine et la chloroquine pourraient inhiber la production de cytokines en inhibant les voiesTLR. Notamment, un inhibiteur de petite molécule de la kinase 4 associée au récepteur IL-1 (IRAK4; un composant des voies de signalisation TLR7 et TLR9) pourrait réduire la production de cytokines par les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de manière plus frappante que l'hydroxychloroquine**(*Hjorton et al.,2018*)** Lors de la stimulation, l'inhibition d'IRAK4 a modifié l'expression d'un plus grand nombre de gènes induits par l'ARN et les complexes immuns que l'hydroxychloroquine (492 contre 65 gènes). Cette découverte suggère que l'hydroxychloroquine est moins efficace pour inhiber la production d'un large éventail de cytokines que l'inhibiteur d'IRAK4. Néanmoins, cette étude montre également de manière convaincante que l'hydroxychloroquine a un effet

notable sur la production de cytokines et l'expression des gènes, y compris un effet inhibiteur sur la production de TNF par les PBMC de patients atteints de LED **(*Hjorton, 2018)***. En effet, dans d'autres études, le traitement par l'hydroxychloroquine a été associé à une réduction des taux sériques d'IFNα chez les patients atteints de LED. De plus, chez les patients atteints de PR, un traitement à long terme par l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/jour) peut réduire les taux circulants d'IL-1 et d'IL-6 et est associé à une amélioration de la vitesse de sédimentation des érythrocytes **(*Dixon et al., 2000*).**

Les effets anti-inflammatoires de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine pourraient s'expliquer en partie par l'interférence en amont de l'activation immunitaire (notamment l'inhibition de l'activité lysosomale). En effet, le traitement par l'hydroxychloroquine est associé à une régulation négative dose-dépendante de la molécule co-stimulatrice CD154 sur $CD4^+$ T de patients atteints de LED, qui s'accompagne d'une diminution de la mobilisation intracellulaire du Ca^{2+} et de la translocation du facteur nucléaire de T activé. Cellules cytoplasmiques 1 (NFATc1) et NFATc2. Cependant, l'effet direct des médicaments antipaludiques sur la production de cytokines nécessite une délimitation plus poussée.

5.1.2.3. Effets cardiovasculaires

Bien que l'hydroxychloroquine ne soit pas Anticoagulant, on pense généralement que ce médicament a des effets protecteurs vasculaires et prévient le développement de complications thrombotiques. Cet effet protecteur semble être le plus pertinent pour les patients présentant une coagulopathie secondaire due à une inflammation systémique et chez les patients atteints d'APS primaire **(*Nuri et al., 2017*).**

Les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires présentent un risque accru de développer des complications cardiovasculaires par rapport à la population générale **(*Dadoun et al.,2013***). Ce risque accru est causé par la maladie sous-jacente, les médicaments utilisés pour traiter la maladie (tels que les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 112 et les glucocorticoïdes à forte dose) et la présence de comorbidités, telles que

l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'insuffisance rénale chronique et diabète sucré. En revanche, le traitement à l'hydroxychloroquine semble contrer ces effets et apporter desavantages à long terme en réduisant le risque d'événements cardiovasculaires,en abaissant la glycémie à jeun**(*Al-Badri, 2014*)** et en réduisant l'hyperlipidémie. . Par exemple, dans une étude sur des patients atteints de LED, l'utilisation combinée d'aspirine à faible dose et d'hydroxychloroquine était supérieure au traitement à l'aspirine ou à l'hydroxychloroquine seule en termes de prévention des complications cardiovasculaires .Les mécanismes potentiels par lesquels l'hydroxychloroquine et la chloroquine réduisent l'état procoagulant dans les maladies auto-inflammatoires comprennent l'inhibition de la liaison des anticorps antiphospholipides ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire**(*Nosal,1995*)**

5.1.3 .Effets secondaires du traitement CQ/HCQ

Des doses élevées de CQ se sont avérées provoquer des effets secondaires graves, mais il a été rapporté que le CQ à une dose prescrite exerce relativement peu d'effets indésirables. Les effets indésirables oculaires tels que les symptômes longs et subtils d'acuité visuelle réduite, de diplopie, de toxicité rétinienne et de perte de vision bilatérale se sont avérés être les effets secondaires les plus graves causés par des doses élevées de CQ. Une dose élevée de CQ provoque également des problèmes psychiatriques critiques tels que des hallucinations, de la paranoïa et des idées suicidaires. ila été démontré que l'injection de CQ par voie intramusculaire provoque une hypotension potentiellement mortelle **(*Kumar ,2021*).**

Les autres effets indésirables comprennent le prurit, la photosensibilité, les convulsions, la paranoïa, les hallucinations et la rétinopathie caractérisée par l'incapacité de se concentrer sur des objets proches et éloignés **(*Juurlink ,2020*).**Le HCQ a une plus grande solubilité et des métabolites moins toxiques que le CQ. Par conséquent, il a moins d'effets indésirables et est relativement plus sûr. Pour ces raisons, le HCQ est souvent préféré au CQ lorsque cela est possible.

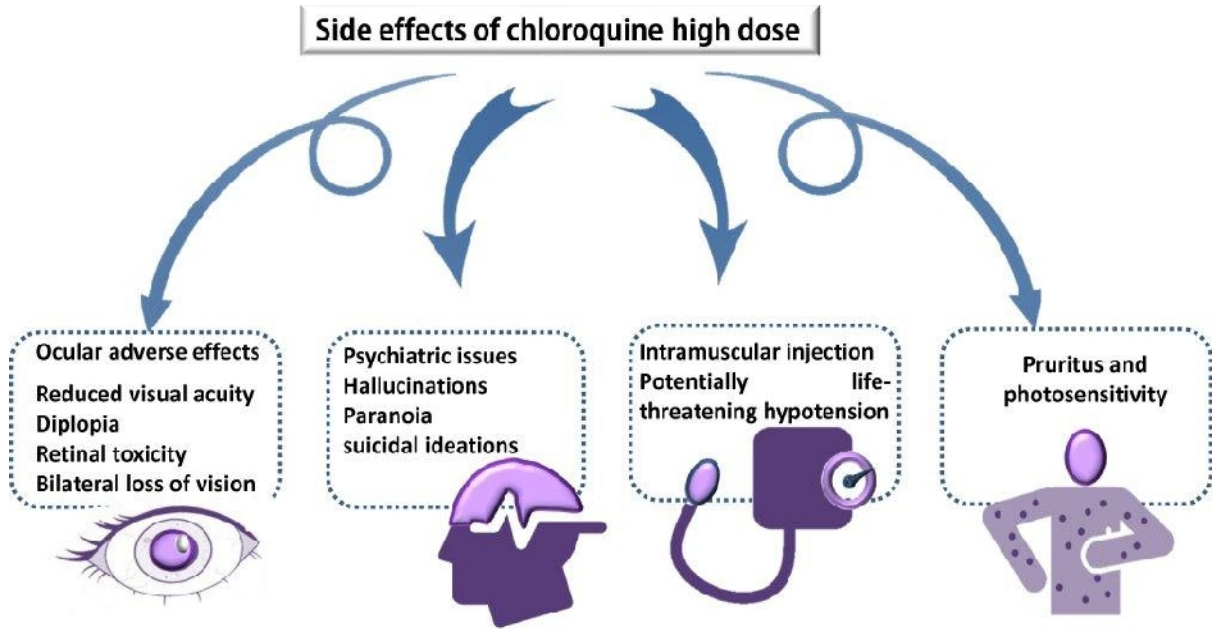


Figure 20 Les effets secondaires possibles de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

5.1.4. Précautions et contre-indications

Les patients recevant du CQ ou/et du HCQ doivent être surveillés pour leurs paramètres hématologiques (nombres de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes), leur glycémie (risque hypoglycémique de HCQ), leurs électrolytes sériques, leurs fonctions rénale et hépatique.l' électrocardiographie (ECG) est essentielle avant de commencer le traitement avec ces médicaments et l'utilisation concomitante de ces médicaments avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT corrigé (QTc) du cœur (comme les antihistaminiques, les antidépresseurs, les anti-arythmiques, les anti- psychotiques, moxifloxacine, ténégliptine et ondansétron) doivent être évités. L'ajout d'HCQ à l'azithromycine, tel que rapporté par Gautret et al dans l'essai français, peut élever l'extension QTc. Si QTc est de 450 à 500 ms, il est recommandé de faire un ECG quotidien. CQ et HCQ ne doivent pas être utilisés simultanément avec le ritonavir/lopinavir et le remdisivir pour l'allongement attendu de l'intervalle QTc. De plus, une hypoglycémie doit être observée chez les patients diabétiques, en particulier en cas d'utilisation concomitante de CQ/HCQ et de ritonavir/lopinavir. lapharmacovigilance sur les troubles mentaux et visuels est également soigneusement recherchée **(*Chorin ,2014*).**

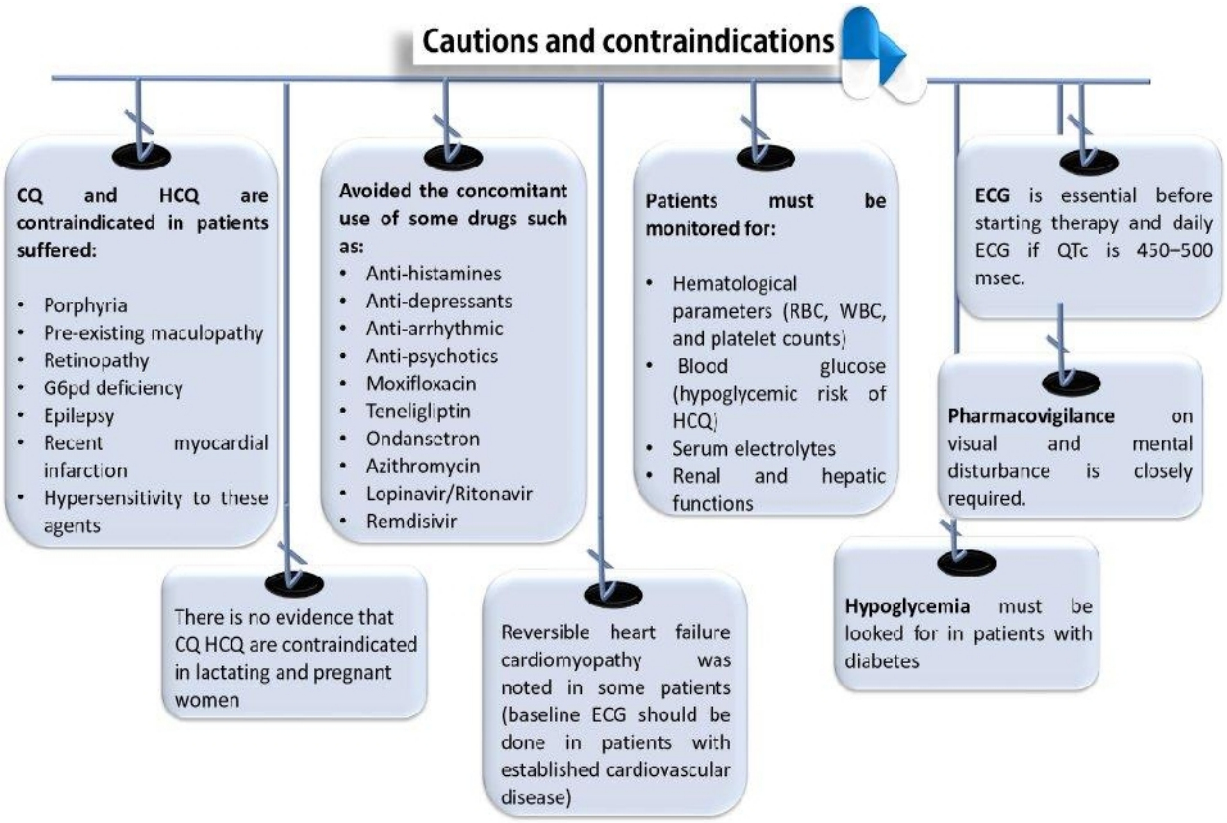


Figure 21 Précautions et contre-indications pendant le traitement par la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ).

Malgré des rapports de cas d'insuffisance cardiaque réversible et de cardiomyopathie induite par le CQ dans la littérature, une grande méta-analyse et de nombreuses investigations menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont confirmé un risque cardiovasculaire réduit avec les deux médicaments ; néanmoins, un ECG de base doit être réalisé chez les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires. Chaque clinicien utilisant ces médicaments doit comprendre les contre-indications aux deux composés ; porphyrie, maculopathie préexistante, rétinopathie, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, épilepsie, infarctus du myocarde récent, hypersensibilité à ces agents et QTc > 500 ms. Il n'existe aucune preuve que la CQ et la HCQ soient contre-indiquées chez les femmes allaitantes et enceintes **(*Lim et al ., 2016*).**

Il convient de noter que le CQ et le HCQ interagissent avec divers médicaments ; beaucoup conduisent à un allongement de l'intervalle QT et peuvent entraîner des événements cardiaques graves et la mort. Comme mentionné précédemment, cela inclut les patients qui

prennent le régime CQ/HCQ avec de l'azithromycine. Ces patients nécessitent une surveillance cardiaque étroite tant qu'ils suivent le régime CQ/HCQ. En outre, CQ/HCQ pourrait diminuer la glycémie; par conséquent, ces médicaments peuvent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré. Une étude récente a montré que l'utilisation de ces médicaments pendant la pandémie a contribué à des événements hypoglycémiques **(*Tiwaskar, 2016*).**

Tableau III - Un résumé des interactions médicamenteuses et pathologiques courantes de la CQ et de la HCQ .

	CQ	HCQ
Drug interactions	• Hydroxyzine • Azithromycin • Ciprofloxacin • Duloxetine • HCQ • Levetiracetam • Pregabalin • Mefloquine • Primaquine • Albuterol	• Amitriptyline • Calcium/Vitamin D • Duloxetine • Leflunomide • Albuterol • Tramadol
Disease interactions	• Oculotoxicity • Porphyria • Arrhythmias • Bone marrow suppression • Ototoxicity • Seizures • Glucose-6-PD deficiency • Hepatotoxicity • Myasthenia gravis • Psoriasis	• Oculotoxicity • Porphyria • Arrhythmias • Bone marrow suppression • Ototoxicity • Seizures • Glucose-6-PD deficiency • Hepatotoxicity • Myasthenia gravis • Psoriasis • Diabetes • Heart disease • Renal impairment

5.1.5 .Essais cliniques sur le régime CQ/HCQ pour la protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2

Bien que les preuves précliniques suggèrent que le CQ et le HCQ peuvent inhiber la réplication virale et pourraient empêcher le COVID-19, les preuves actuelles ne soutiennent pas leur efficacité prophylactique contre l'infection par le SRAS-CoV-2.

Les avis d'experts ont conseillé d'utiliser le schéma CQ/HCQ pour la prophylaxie contre l'infection par le SRAS-CoV-2, en particulier entre les travailleurs de la santé qui présentent un risque plus élevé d'infection **(*Desai, 2020*).** Cependant, cette opinion a été réfutée par les données d'un essai contrôlé randomisé bien conçu sur 821 participants. Les participants ont été répartis pour recevoir soit de l'HCQ soit un placebo dans les quatre jours suivant l'exposition. L'apparition de nouveaux symptômes compatibles avec COVID-19 n'a pas varié de manière marquée entre les deux groupes (11,8 % contre 14,3 % ; P = 0,35) **(*Boulware, 2020*).**

1 - Expériences cliniques sur le régime CQ/HCQ pour le traitement du COVID-19

La littérature récente a suggéré que les médicaments CQ/HCQ pourraient être utilisés comme médicaments antiviraux pour guérir les infections à COVID-19. De plus, ***Iyer et al*** ont stipulé que le CQ peut bloquer la quinone réductase-2, un agent fondamental nécessaire à la biosynthèse de l'acide sialique que le SARS-CoV-2 l'utilise comme fragments récepteurs. Une récente petite étude clinique de ***Gautret et al*** a rapporté que le SRAS-CoV-2 positif dans les sécrétions nasopharyngées a considérablement diminué le sixième jour après l'inclusion chez les patients COVID-19 traités par HCQ par rapport aux patients qui ont reçu des soins de soutien uniquement. Le CQ élève le pH dans les lysosomes des cellules hôtes et affecte passivement la liaison virus-récepteur et intervient avec la glycosylation des récepteurs du SRAS-CoV-2. De plus, il a montré une influence antivirale prometteuse par rapport au SRAS-CoV-2 in vitro et a limité l'évolution de la maladie et amélioré les patients atteints de pneumonie COVID-19**(*Jian et Jun .2009*).**

Une étude de ***Gautret et al*** en France le 17 mars 2020, considérée comme le premier essai clinique, a été menée sous la forme d'une expérience contrôlée non randomisée en ouvert.L'essai a inclus des patients souffrant du SRAS-CoV-2 parmi lesquels 22 des 36 patients inclus dans l'étude présentaient des symptômes dans les voies respiratoires supérieures, huit présentaient des symptômes dans les voies respiratoires inférieures, tandis que six patients étaient asymptomatiques. Le groupe expérimental **(**22 patients**)** a été traité par HCQ 200 mg trois fois par jour pendant dix jours, tandis que le groupe témoin

a été traité avec des soins ordinaires. L'azithromycine a également été prescrite à six patients du groupe de traitement pour prévenir la surinfection bactérienne. Dans cet essai, le portage du SARS-CoV-2 au jour 6 était le résultat principal qui a été examiné en testant des écouvillonnages nasopharyngés utilisant la PCR de l'ARN du SARS-CoV-2.**(*Parola et al.,2016*).**

Les résultats de l'expérience ont révélé que le groupe expérimental était nettement plus négatif pour le virus que les patients du groupe témoin (70 % contre 12,5% guéris virologiquement, P <0,001) au jour 6. De plus, les résultats de la combinaison HCQ et azithromycine étaient étonnants. Comme tous les patients traités avec cette combinaison étaient négatifs au jour 6. L'étude a prouvé l'efficacité de l'HCQ et l'influence synergique possible de sa combinaison avec l'azithromycine doit être davantage déclarée, comme suggéré par Gautret et al***. (Parola et al.,2016*).** Malgré les résultats favorables de cet essai, de sévères limitations ont rendu ses résultats discutables. Premièrement, il y a eu un recrutement pour six patients supplémentaires mais ils ont été exclus, et aucune analyse en intention de traiter n'a été réalisée en raison de nombreuses raisons qui ont conduit à l'échec du suivi de ces patients **(Ullah, 2020**) Deuxièmement, les chercheurs ont ajouté que la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour atteindre une puissance de 85 %, ce qui a nécessité le recrutement de 48 patients pour obtenir la puissance requise. On peut s'attendre à une surestimation des tailles d'influence et des résultats faussement positifs de l'essai sous-alimenté avec un échantillon de 36 patients.Le sixième jour, les chercheurs ont signalé qu'un

patient s'est montré négatif pour le virus mais s'est révélé positif le huitième jour, ce qui a soulevé des inquiétudes concernant un essai manquant de données de suivi à long et moyen terme puisque le résultat principal est le statut PCR viral au jour 6**(*Gonon ,2017*).** Cette incidence indique que des données à long terme sur l'efficacité du CQ/HCQ dans le traitement du COVID-19 sont nécessaires. Enfin, le biais d'attribution de l'essai ne peut être nié lorsqu'il n'y a pas eu de randomisation des patients dans les groupes de contrôle et de traitement. **(*Gonon ,2017*).**

Une étude pharmacocinétique en France visant à optimiser le dosage de l'HCQ dans l'unité de soins intensifs (USI) des patients COVID-19 a été réalisée par ***Perinel et al***. L'étude a recruté 13 patients en soins intensifs qui ont été traités par HCQ à une dose de 200 mg deux fois par jour. L'âge moyen des patients était de 68 ans, 31 % avaient une insuffisance rénale modérée ou sévère et 46 % étaient obèses. L'étude a démontré que le schéma posologique de 200 mg trois fois par jour est inapproprié pour atteindre un niveau sanguin cible supposé de 1 à 2 mg/L dans cette population. Selon les données des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 161 taux sanguins enregistrés, le schéma posologique proposé délivre une dose de 800 mg une fois par jour le premier jour, puis de 200 mg deux fois par jour pendant sept jours **(*Perinel ,2020*).**

L'efficacité de l'association de l'azithromycine et de l'HCQ a également été évaluée par une étude observationnelle non comparative non contrôlée réalisée par Gautret et al chez 80 patients diagnostiqués avec une infection relativement bénigne de COVID-19. Six jours ont été fixés comme période de suivi minimale. Il y avait une amélioration cliniquement marquée chez tous les patients, à l'exception d'un patient âgé de 86 ans qui est décédé, et un autre patient (74 ans) était toujours aux soins intensifs. La charge virale des prélèvements nasopharyngés a rapidement diminué. Parmi ces échantillons, 83 % des patients ont été testés négatifs le septième jour, tandis que le huitième jour, 93 % étaient négatifs. Au jour 5 du traitement, les cultures virales des prélèvements respiratoires se sont révélées négatives chez 97,5% des patients. Par conséquent, les patients ont été rapidement sortis de l'unité des maladies infectieuses avec une durée moyenne de séjour de cinq jours. Bien que le nombre de patients n'était que de 80 et que la gravité de la maladie était légère, l'étude reflétait une excellente image de la combinaison d'azithromycine et d'HCQ **(*Parola et al., 2020*).**

En ce qui concerne la dose optimale de HCQ chez les patients COVID-19, Garcia-Cremades et al ont testé le dosage sûr et efficace de HCQ pour le traitement COVID-19. Il a été prédit que des doses de plus de 400 mg deux fois par jour d'HCQ pendant ≥ 5 jours réduisaient rapidement les charges virales, raccourcissant la durée du traitement et diminuant le nombre de patients atteints d'une infection détectable par le SRAS-CoV-2. En revanche, augmenter la dose de HCQ à plus de 600 mg deux fois par jour a plus de probabilité d'allonger les intervalles QTc. Dans une étude récente en Belgique, Catteau et al ont montré que la monothérapie à faible dose d'HCQ a réduit le taux de mortalité par rapport aux patients non traités par HCQ**(*Catteau ,2020*).**HCQ a également une activité antivirale dans COVID-19, et son activité thérapeutique ou même prophylactique pour COVID-19 a été prouvée par des essais cliniques préliminaires. Mathian et al ont examiné les observations cliniques de COVID-19 dans une série de 17 patients atteints de LED recevant un traitement à long terme de HCQ (médiane de 7,5 ans) et avec l'obésité et la maladie rénale chronique comme comorbidités. Bien que cette étude ait donné une première vue clinique de l'évolution de l'infection chez les patients atteints de LED guéris par HCQ, elle n'a pas conclu à la gravité et au taux d'incidence du COVID-19 dans le LED. De plus, il a également été démontré que l'HCQ ne protège pas contre COVID-19, du moins sa pratique négative, chez les patients atteints de LED (***Rohmer et al., 2020*).**

D'un autre côté, des preuves solides provenant d'un essai contrôlé randomisé (ECR) bien conçu ne préconisent pas l'utilisation de régimes CQ/HCQ chez les patients COVID-19. Les données de l'essai de récupération au Royaume-Uni, le plus grand essai clinique COVID-19 au monde à ce jour, par ***Horby et Landray*** ont montré que HCQ n'a pas réduit le taux de mortalité à 28 jours chez les patients COVID-19 par rapport à la norme de soins. Bien que ces résultats aient été remis en question par plusieurs experts en raison de la dose de charge relativement plus élevée **(*Horby ,2020*).** Le premier jour de l'étude (2400 mg en 24 heures), des résultats similaires ont été obtenus par l'essai de solidarité de l'OMS dans plusieurs pays du monde. Le 5 juin 2020, l'OMS a annoncé que sur la base d'une analyse intermédiaire des données de l'essai, HCQ n'a pas réduit la mortalité par rapport à la norme de soins. Les caractéristiques des études in vitro sur le SRAS-CoV-2 et des essais cliniques étudiant l'efficacité du CQ et du HCQ chez les patients COVID-19 sont illustrées dans **le tableau IV.**

Tableau IV- Caractéristiques des enquêtes in vitro sur le SRAS-CoV-2 et des essais cliniques étudiant l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine chez les patients COVID

Reference and Country	Population (n Patients)	Intervention and Comparison Groups	Primary Outcomes
China[28]	in vitro study with SARS-CoV-2-infected Vero cells	Infected Vero cells were treated with CQ or HCQ at 0.032, 0.16, 0.80, 4, 20, or 100 μM for 24 or 48 h.	• CQ and HCQ decreased viral replication in a concentration-dependent manner. • EC_{50} values for CQ were 23.90 and 5.47 μM at 24 and 48 h, respectively. • EC_{50} values for HCQ were 6.14 and 0.72 μM at 24 and 48 h, respectively.
China[28]	in vitro study with Vero cells	Vero cells were pre-treated CQ or HCQ at 0.032, 0.16, 0.80, 4, 20, or 100 μM for two h and were then infected with SARS-CoV-2 and incubated for 24 or 48 h.	• HCQ showed a higher in vitro antiviral influence in comparison with CQ. • The EC_{50} values for CQ were greater than 100 and 18.01 μM at 24 and 48 h, respectively. • EC_{50} values for HCQ were 6.25 and 5.85 μM at 24 and 48 h, respectively.
China[3]	in vitro study with African green monkey kidney VeroE6 cells	SARS-CoV-2 infected cells at four different multiplicities of infection (MOI) and treated with CQ or HCQ up to 50 μM for 48 h	• CC_{50} values of CQ and HCQ were 273 and 250 μM, respectively, which are not significantly different. • At all MOI (0.01, 0.02, 0.2, and 0.8), EC_{50} for HCQ (4.51, 4.06, 17.31, and 12.96 μM) was higher than that of CQ (2.71, 3.81, 7.14, and 7.36 μM). • Statistically, the variations in EC_{50} values were significant at MOI of 0.01 ($P < 0.05$) and 0.2 ($P < 0.001$).
China[27]	in vitro study with Vero E6 cells.	Cells were infected with SARS-CoV-2 at MOI of 0.05 in the presence of different concentrations of CQ, penciclovir, ribavirin, nafamostat, nitazoxanide, remdesivir, favipiravir and chloroquine.	• EC_{50}, SI index, and CC_{50} values for CQ were 1.13 μM, >100 μM, and 88.5. • These values were higher for for ribavirin (EC_{50} = 110 μM, CC_{50}> 400 μM, and SI > 3.65), penciclovir (EC_{50} = 96.0 μM, CC_{50} > 400 μM, SI > 4.17) and favipiravir (EC_{50} = 61.9 μM, CC_{50} > 400 μM, SI > 6.46), nafamostat (EC_{50} = 22.50 μM, CC_{50} > 100 μM, SI > 4.44), and was comparable to nitazoxanide (EC_{50} = 2.12 μM; CC_{50} > 35.53 μM; SI > 16.76) and remdesivir (EC_{50} = 0.77 μM; CC_{50} > 100 μM; SI > 129.87) for EC_{50}.
France[22]	Age >12 years and positive for SARS-CoV-2. Patients with HCQ or CQ allergy were excluded or had another recognized contraindication to cure with the drug. Pregnant and breastfeeding patients were excluded.	Oral HCQ 200 mg TD × ten days (n=20). Symptomatic treatment and AZT (n = 6; 500 mg/d on day 1 then 250 mg/d for next 4 days) with HCQ. Patients (n=16) who rejected the cure or had relegation criteria, served as controls.	• Control patients were younger than HCQ-treated patients (37.3 years vs 51.2 years). • At sixth day post-inclusion, 70% of HCQ-cured patients were negative compared with 12.5% in the control group (p= 0.001). • At day six post-inclusion, 100% of patients treated with combination of HCQ and AZT were negative compared with 57.1% in patients cured with HCQ only, and 12.5% in the control group (p<0.001).

5.1.6. Expériences passées, situations actuelles et orientations futures

Sur la base de l'examen de la littérature existante, le régime CQ/HCQ a attiré l'attention du monde entier. Il a montré une promesse dans les expériences précliniques et certaines études cliniques au cours des premiers mois de la pandémie. Néanmoins, l'utilisation du régime CQ/HCQ dans le traitement du COVID-19 a été remise en cause par les données récentes d'ECR bien conçus. Le CQ et le HCQ sont largement utilisés pour le traitement de première intention contre le parasite du paludisme dans la plupart des pays endémiques d'Asie et d'Afrique. Outre le traitement du paludisme, le CQ est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et discoïde, la sarcoïdose, la sclérodermie, le pemphigus porphyria cutanea tarda **(*Mushtaque, 2016*).**Malgré les effets indésirables des médicaments sur les humains, tels que les toxicités cardiaque, rétinienne et neuromusculaire, leurs avantages l'emportent sur les effets de toxicité. Le CQ et le HCQ ont également été testés pour traiter diverses maladies telles que les maladies d'immunodéficience humaine, la fièvre Q, la maladie de Whipple et les infections fongiques. Ces médicaments ont plusieurs autres propriétés bénéfiques, notamment des propriétés anti-inflammatoires ,immunomodulatrices ,anti-infectieuses, antithrombotiques et antitumorales**(*Bonam,2020*).**
En raison de ces effets multiformes de CQ et HCQ, y compris les propriétés antivirales, ces médicaments ont été largement étudiés contre le virus SARS-COV-2 et les patients COVID-19, et les résultats ont été très variés. En effet, peu d'enquêtes in vitro ont révélé des influences antivirales contre le SRAS-COV-2. Les résultats sont préliminaires basés sur les petits essais cliniques et cofondent généralement avec des comorbidités préexistantes, l'âge et la gravité de la maladie **(*Mathian ,2020*).**

L'utilisation prophylactique de CQ et HCQ n'a montré aucune efficacité clinique dans les essais contrôlés randomisés. Dans la plupart des cas, il y a un manque d'essais contrôlés randomisés avec une supervision à long terme des patients et de leurs contacts pour explorer l'efficacité du CQ/HCQ pour la prophylaxie post-exposition. À plusieurs reprises, sa toxicité, en particulier les toxicités cardiaques, l'emportait sur ses avantages, contrairement au traitement de l'infection paludéenne. Une méta-analyse récente de 12 études n'a montré aucune preuve d'un bénéfice clinique de l'administration de CQ/HCQ chez les patients COVID-19. Les autres limites de ce régime étaient l'interaction potentielle avec l'azithromycine et plusieurs autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT

et des effets secondaires cardiovasculaires possibles et l'hypoglycémie si elle n'était pas surveillée de manière adéquate chez les patients diabétiques. Bien qu'une surveillance étroite puisse optimiser la sécurité du régime, le profil de sécurité ne le rend pas adapté à une situation de pandémie. Avec plusieurs cas accablant les systèmes de santé, il devient peu pratique de dépister tous les patients pour les interactions potentielles dans le cadre clinique. Les orientations futures des médicaments CQ/HCQ pourraient inclure une amélioration de l'administration du médicament soit par inhalation soit par administration transcathéter à travers l'artère bronchique (***Zaitoun, 2020*).**

L'essai randomisé et contrôlé de l'OMS Solidarity n'a pas trouvé d'efficacité du HCQ pour réduire le taux de mortalité (risque relatif de 1,19 ; P = 0,23) parmi les patients COVID-19 hospitalisés. Sur la base du manque d'avantages de l'utilisation de HCQ, l'OMS et l'Institut national de la santé ont arrêté l'essai pour les patients COVID hospitalisés. Un récent essai contrôlé randomisé par ***Horby et al*** au Royaume-Uni portant sur 4716 patients COVID-19 a montré que l'administration de HCQ n'avait aucun avantage pour réduire le taux de mortalité (rapport de taux de 1,09 ; P = 0,15).

De plus, une méta-analyse récente basée sur 28 essais randomisés contenant 10,012 patients COVID-19 traités avec HCQ, 307 patients avec CQ et 63 patients avec à la fois CQ et HCQ dans lesquels WHO Solidarity et RECOVERYont inclus que le traitement HCQ était associé à une augmentation (risque relatif de 1,11 ; P = 0,02) taux de mortalité, alors que CQ n'a montré (risque relatif de 1,77 ; P = 0,21) aucun avantage dans la réduction du taux de mortalité. Enfin, selon de nouvelles données de deux grands ECR (Recovery and Solidarity), la Food and Drug Administration **(FDA)** des États-Unis a révoqué l'autorisation d'utilisation d'urgence du régime CQ/HCQ chez les patients COVID-19. Les médicaments sont actuellement utilisés à des fins d'essais cliniques uniquement.De plus, nous avons recherché sur Clinicaltrials.gov des essais cliniques sur COVID-19 en utilisant les mots-clés : « chloroquine OU hydroxychloroquine ». Ensuite, nous avons filtré les enregistrements pour identifier les « études en cours uniquement ». La recherche a récupéré 97 études en cours ; le résumé des 97 études en cours et leurs caractéristiques sont fournis dans le tableau supplémentaire S1 **(*Axfors ,2020*).**

5.1.7. Conclusion et recommandations

Sur la base des premières données expérimentales initiales de CQ et HCQ pour le traitement du SRAS-CoV-2, le régime a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA pour COVID-19 le 28 mars 2020. Cependant, les deux plus grandes données d'ECR à ce jour n'ont montré aucun avantage clinique du traitement par HCQ chez les patients COVID-19. En conséquence, la FDA a révoqué l'autorisation d'utilisation d'urgence de ce régime. En termes de prophylaxie, un ECR n'a montré aucune preuve de prévention post-exposition au COVID-19. Malgré les premiers résultats prometteurs des études in vitro et l'utilisation généralisée du CQ/HCQ en milieu clinique au cours du 1 er vague de COVID-19, les données actuelles d'essais contrôlés randomisés bien conçus n'ont montré aucune preuve d'un bénéfice de la supplémentation en CQ/HCQ pour le traitement ou la prophylaxie contre l'infection par le SRAS-CoV-2. En particulier, les deux plus grands essais contrôlés randomisés à ce jour (RECOVERY et WHO SOLIDARITY), ont tous deux confirmé que le régime CQ/HCQ n'apporte aucun bénéfice clinique aux patients COVID-19. Par conséquent, nous ne recommandons pas l'utilisation de ce régime chez les patients COVID-19 en dehors du contexte des essais cliniques **(*Pan, 2021*).**

5.2. Les corticostéroïdes : La dexaméthasone

5.2.1. Définition : c'est quoi la dexaméthasone

La dexaméthasone est un médicament qui appartient à la famille des corticostéroïdes (plus simplement appelés corticoïdesou stéroïdes). Ces médicaments sont principalement utilisés pour leur effet anti-inflammatoireet anti-allergique. Ces traitements anti-inflammatoires stéroïdiens sont disponibles sous plusieurs formes : on peut les inhaler, les recevoir par voie orale, par voie topique, par injection intraveineuse ou intramusculaire. Ils sont délivrés uniquement sur prescription médicale (figure1) **(*Wang et al.,2019*).**

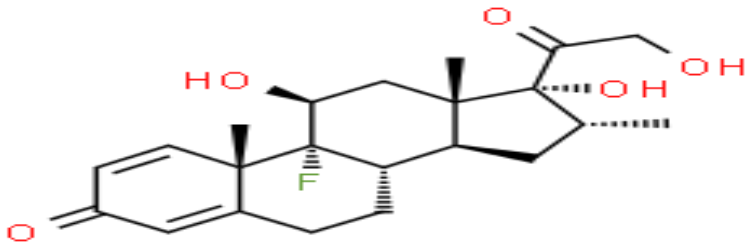


Figure22 structure chimique de La dexaméthasone **.**

5.2.2. Mode d'action

La dexaméthasone est un corticoïde synthétique. Autrement dit, il est composé d'hormones produites chimiquement qui sont très semblables au cortisol,naturellement sécrété par les glandes surrénales (au-dessus du rein). Lorsque la dexaméthasone est administrée à un patient, elle agit sur l'organisme en empêchant les globules blancs d'attaquer le tissu sain**,** ce qui diminue l'inflammation. Dans le détail, elle est capable de se fixer sur des récepteurs présents sur un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire et de moduler leur expression génique. On estime que la dexaméthasone a une puissance anti-inflammatoire 25 fois plus élevée que le cortisol produit naturellement dans l'organisme (***Zhou, 2020*****).**

Mécanisme d'action des corticoïdes. Les corticostéroïdes diffusent à travers la membrane cellulaire et se lient aux récepteurs intracellulaires qui se déplacent dans le noyau. Ce complexe interagit avec l'ADN, entraînant une transcription altérée de divers gènes sensibles aux corticostéroïdes. Les corticostéroïdes ont divers effets physiologiques et régulent directement ou indirectement plusieurs cellules immunitaires différentes, comme indiqué ici. Ces actions sont principalement accomplies en modulant les cytokines inflammatoires ainsi que par l'induction de l'apoptose. (Figure23)**(*Don et al., 2019*).**

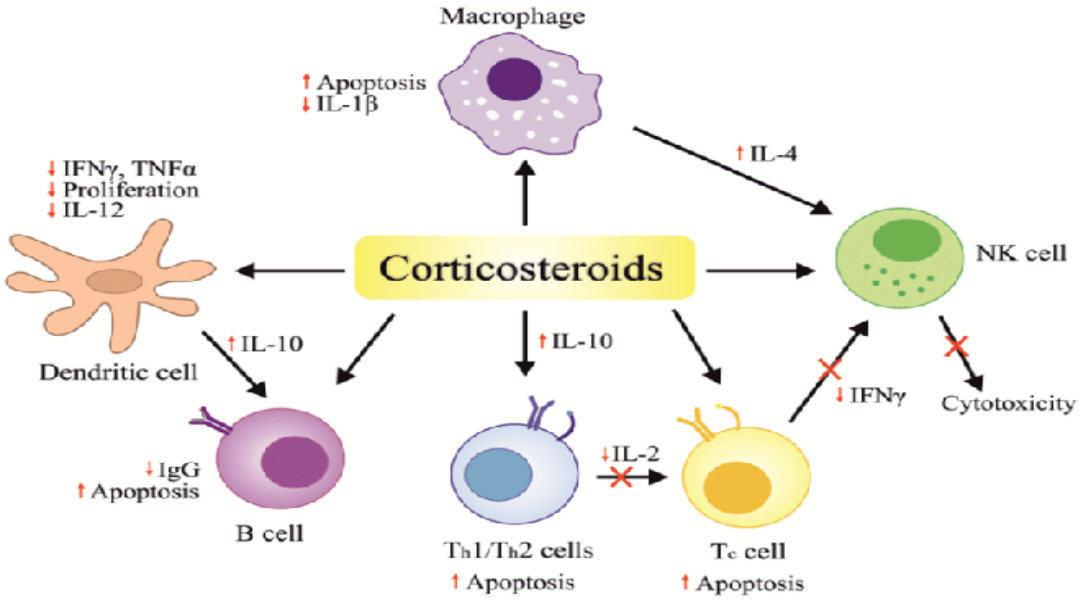


Figure23 Mécanisme d'action des corticoïdes.

5.2.3. Indications : quand prendre de la dexaméthasone ?

La dexaméthasone est indiquée dans la prise en charge de (liste non exhaustive) :

- La BPCO
- Certains cancers (la dexaméthasone permet de lutter contre la prolifération des cellules cancéreuses)
- L'asthme
- La fibrose pulmonaire
- La fièvre typhoïde
- Les hépatites
- La maladie de Crohn
- L'œdème de Quincke
- Le lupus érythémateux
- La polyarthrite rhumatoïde
- La sclérose en plaques
- La neuropathi

- La tendinite
- L'urticaire
- La conjonctivite allergique
- L'otite externe
- Pour prévenir le rejet de greffes d'organes

5.2.4 .Les voies d'administrations : Injection, ampoule, pommade

- **En collyre**, la dexaméthasone s'utilise dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil (uvéite, sclérite, épisclérite, conjonctivite allergique, kératite interstitielle, suite à une chirurgie ophtalmologique...)
- **En comprimé à avaler**, la dexaméthasone s'utilise dans le traitement des collagénoses (lupus érythémateux disséminé, vascularite, sarcoïdose), des affections dermatologiques (dermatose, angiome du nourrisson, lichen plan, urticaire aiguë), des affections digestives (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, hépatite chronique auto-immune), des affections endocriniennes (thyroïdite...), des affections du sang (purpura, anémie auto-immune...), des affections infectieuses (péricardite, pneumopathie...), des affections des reins (vascularite avec atteinte rénale...), des affections ORL (otite séreuse, polypose, certaines sinusites, asthme persistant...) ou rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton)...
- **En poudre à diluer et à avaler**, la dexaméthasone s'utilise dans le traitement des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ou des otites chroniques.
- **En injection intraveineuse ou intramusculaire**, la dexaméthasone s'utilise dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, d'une tendinite ou d'une bursite par exemple.
- **En pommade (application sur la peau)**, la dexaméthasone s'utilise dans le traitement des cicatrices chéloïdes et certaines inflammations de l'œil et des paupières.

5.2.5. Les effets secondaires du dexaméthasone

Pris sur le long terme, les médicaments à base de dexaméthasone peuvent diminuer les défenses immunitaires et être responsables d'effets secondaires, réversibles ou non. Lors d'un traitement prolongé et à forte dose, ils peuvent entraîner une rétention d'eau et de sel, une hypertension artérielle, une baisse du taux de potassium,, un gonflement du visage et du buste, l'apparition de poils ou taches cutanées violacées, une acné, des troubles du sommeil, une faiblesse puis une fonte musculaire, de l'ostéoporose, des troubles hormonaux et métaboliques, un diabète (réversible), l'arrêt de la croissance chez l'enfant, des troubles des règles, des troubles digestifs (gastrite, ulcère), certaines formes de glaucome **(*Cheng et al.,2020*).**

5.2.6. Les contre-indications

Les médicaments à base de dexaméthasone comme le Dectancyl ne doivent pas être utilisés en dehors d'une prescription médicale. Les personnes diabétiques risquent de déséquilibrer leur diabète s'ils modifient la quantité ou le rythme de la prise de corticoïdes sans avis médical. Les personnes ayant des antécédents de tuberculose, d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, les personnes souffrant d'insuffisance rénale, de colite ulcéreuse, d'hypertension artérielle, d'ostéoporose, de myasthénie grave doivent faire l'objet d'une prise en charge médicale particulière. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de **:**

- Mycose ou infection non contrôlée par un traitement adapté.
- Maladie virale en évolution (hépatite, herpès, zona, varicelle)
- Psychose ou maladie mentale non contrôlée par un traitement adapté.
- Vaccination par des vaccins vivants.
- Antécédents d'allergie à l'un des constituants.
- Troubles de la coagulation ou de prise d'un traitement anticoagulant, en cas d'injection intramusculaire.

5.2.7. Le dosage

La posologie est déterminée par un médecin, en fonction du poids et de la maladie traitée. Dans le cas du Covid-19, l'Agence européenne du médicament a approuvé l'utilisation de la dexaméthasone chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire. La dexaméthasone peut être prise par voie orale ou administrée par injection ou perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. Dans tous les cas, la dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent est de 6 milligrammes une fois par jour pendant 10 jours maximum**.**

5.2.8 .Un risque d'interaction médicamenteuse

La dexaméthasone peut interagir avec les médicaments qui donnent des troubles du rythme cardiaque graves comme :

- Un médicament susceptible de faire baisser la kaliémie (amphotéricine B, certains diurétiques, laxatifs stimulants) .
- Un antihypertenseur.
- Un antidiabétique.
- Un digitalique .
- Un anticoagulant
- De l'aspirine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Un médicament contenant de la carbamazépine, du phénobarbital, de la phénytoïne, de la primidone, de la rifampicine, du praziquantel, de l'interféron alfa ou de l'isoniazide.

5.2.9. Conception et supervision des essais

L'essai RECOVERY a été conçu pour évaluer les effets des traitements potentiels chez les patients hospitalisés avec Covid-19 dans 176 organisations du National Health Service au Royaume-Uni et a été soutenu par le National Institute for Health Research Clinical Research Network. L'essai est coordonné par le Nuffield Department of Population Health de l'Université d'Oxford, le commanditaire de l'essai. Bien que la randomisation des patients pour recevoir de la dexaméthasone, de l'hydroxychloroquine, du lopinavir-ritonavir, de

l'azithromycine, du plasma de convalescent ou du tocilizumab ait été arrêtée, l'essai continue la randomisation vers d'autres traitements, y compris REGN-COV2 (une combinaison de deux anticorps monoclonaux dirigés contre le SRAS -CoV-2 spike protein), de l'aspirine, de la colchicine ou des soins habituels seuls **(*Jiang, 2020*).**

5.2.10. Randomisation

Nous avons collecté des données de base à l'aide d'un formulaire de rapport de cas basé sur le Web qui comprenait des données démographiques, le niveau d'assistance respiratoire, les principales maladies coexistantes, l'adéquation du traitement de l'essai pour un patient particulier et la disponibilité du traitement sur le site de l'essai. La randomisation a été effectuée à l'aide d'un système Web avec dissimulation de l'assignation du groupe d'essai. Les patients éligibles et consentants ont été assignés dans un rapport 2:1 pour recevoir soit les soins standards habituels seuls, soit les soins standards habituels plus de la dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse (à une dose de 6 mg une fois par jour) jusqu'à 10 jours (ou jusqu'à sortie de l'hôpital si plus tôt) ou de recevoir l'un des autres traitements appropriés et disponibles évalués dans l'essai.

Le traitement assigné au hasard a été prescrit par le clinicien traitant. Les patients et les membres locaux du personnel de l'essai étaient au courant des traitements assignés ***(Green et al., 2020*).**

5.2.11. Procédures

Un seul formulaire de suivi en ligne devait être rempli par le personnel local de l'essai lorsque chaque patient était sorti ou était décédé ou 28 jours après la randomisation, selon la première éventualité. Des informations ont été enregistrées concernant l'adhésion des patients au traitement assigné, la réception d'autres traitements pour Covid-19, la durée d'admission, la réception d'une assistance respiratoire (avec durée et type), la réception de dialyse rénale ou d'hémofiltration, et l'état vital (y compris le cause de décès). En outre, nous avons obtenu des données de routine sur les soins de santé et les registres, y compris des informations sur l'état vital (avec date et cause du décès), la sortie de l'hôpital et la thérapie de soutien respiratoire et rénal **(*Beigel, 2020*).**

5.2.12. Mesures des résultats

Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues dans les 28 jours suivant la randomisation ; d'autres analyses ont été spécifiées à 6 mois. Les critères de jugement secondaires étaient le délai jusqu'à la sortie de l'hôpital et, parmi les patients ne recevant pas de ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation, la réception ultérieure d'une ventilation mécanique invasive (y compris l'oxygénation par membrane extracorporelle) ou le décès. D'autres résultats cliniques prédéfinis comprenaient la mortalité par cause, l'administration d'une dialyse rénale ou d'une hémofiltration, une arythmie cardiaque majeure (enregistrée dans un sous-groupe) et l'administration et la durée de la ventilation. Parmi ceux recevant une ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation, le résultat d'un arrêt réussi de la ventilation mécanique invasive a été défini comme l'arrêt dans les 28 jours (et la survie jusqu'à) 28 jours (***Nasr et al., 2020*****).**

5.2.13. Résultat primaire

La mortalité à 28 jours était significativement plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels, avec des décès signalés chez 482 des 2104 patients (22,9%) et chez 1110 des 4321 patients (25,7%), respectivement (rapport de taux, 0,83 ; 95% intervalle de confiance [IC], 0,75 à 0,93 ; P < 0,001). (Dans une analyse prédéfinie en fonction du niveau d'assistance respiratoire que les patients recevaient lors de la randomisation, il y avait une tendance montrant le plus grand bénéfice absolu et proportionnel chez les patients qui recevaient une ventilation mécanique invasive. Dans le groupe dexaméthasone, l'incidence de décès était inférieure à celle du groupe de soins habituels chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive (29,3 % contre 41,4 % ; ratio des taux, 0,64 ; IC à 95 % : 0,51 à 0,81) et chez ceux recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % contre 26,2 % ; ratio de taux, 0,82 ; IC à 95 % : 0,72 à 0,94). Cependant, il n'y avait pas d'effet évident de la dexaméthasone chez les patients qui ne recevaient aucun soutien respiratoire à la randomisation (17,8% contre 14,0%, rapport de vitesse, 1,19; IC à 95%, de 0,92 à 1,55). Les réductions absolues ajustées sur l'âge de la mortalité à 28 jours associées à l'utilisation de la dexaméthasone étaient de 12,3 points de pourcentage (IC à 95 %, 6,2 à 17,6) chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive et de 4,2 points de pourcentage (IC à 95 %, 1,4 à 6.7) parmi ceux recevant de l'oxygène seulement.

Les patients présentant des symptômes de plus longue durée (qui étaient plus susceptibles d'avoir reçu une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation) présentaient un bénéfice de mortalité plus important en réponse au traitement par la dexaméthasone. L'administration de dexaméthasone a été associée à une réduction de la mortalité à 28 jours chez les personnes présentant des symptômes pendant plus de 7 jours, mais pas chez celles présentant une apparition des symptômes plus récente (***Lam, 2020*).**

5.2.14. Résultat secondaire

Les patients du groupe dexaméthasone ont eu une durée d'hospitalisation plus courte que ceux du groupe de soins habituels (médiane, 12 jours contre 13 jours) et une plus grande probabilité de sortie en vie dans les 28 jours (rapport de taux, 1,10 ; IC à 95 % : 1,03 à 1.17) .Parmi les patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive lors de la randomisation, le nombre de patients qui ont progressé vers le critère de jugement secondaire composite prédéfini de ventilation mécanique invasive ou de décès était plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels (risque relatif 0,93 ; 95 % IC, 0,85 à 1,01)**(*Li et al.,2020*).**

5.2.15 .autres résultats cliniques prédéfinis

Parmi les patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive lors de la randomisation, le risque de progression vers une ventilation mécanique invasive était plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels (rapport de risque, 0,79 ; IC à 95 % : 0,64 à 0,97) (tableau 5) .Parmi ceux qui recevaient une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation, l'arrêt réussi de la ventilation mécanique invasive était plus probable dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels (rapport de taux, 1,47 ; IC à 95 % : 1,20 à 1,78) (tableau 5). Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement de substitution rénale (dialyse rénale ou hémofiltration) à la randomisation, le nombre de patients ayant reçu ce traitement dans les 28 jours était plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels (risque relatif 0,61 ; 95 % IC, 0,48 à 0,76) (tableau V). La plupart des décès étaient dus au Covid-19, et ces décès étaient moins fréquents dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels .L'incidence des décès dus à d'autres causes était similaire dans le groupe dexaméthasone et le groupe de soins habituels.

Dans le sous-groupe de patients pour lesquels des données sont disponibles, l'incidence de nouvelles arythmies cardiaques était similaire dans le groupe dexaméthasone et le groupe de soins habituels. Quatre cas d'effet indésirable grave ont été signalés par les chercheurs comme étant liés à la dexaméthasone : deux cas d'hyperglycémie, un cas d'hémorragie gastro-intestinale et un cas de psychose (tous des effets indésirables reconnus des glucocorticoïdes***) (Li et al., 2020).***

Tableau V : Résultats primaires et secondaires et résultats cliniques subsidiaires prédéfinis**.**

Résultat	**Dexaméthasone (N=2104)**	**Soins habituels (N=4321)**	**Taux ou ratio de risque (IC à 95 %)**
Résultat primaire	**nombre/nombre total des patients (%)**		
Sortie de l'hôpital dans les 28 jours	1416/2104 (67,3)	2748/4321 (63,6)	1,10 (1,03-1,17)
Ventilation mécanique invasive ou décès	462/1780 (26,0)	1003/3638 (27,6)	0,93 (0,85–1,01)
Ventilation mécanique invasive	110/1780 (6.2)	298/3638 (8.2)	0,79 (0,64-0,97)
Décès	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)
Résultats cliniques subsidiaires	**nombre/nombre total des patients (%)**		
Utilisation de la ventilation ‡	25/501 (5,0)	65/1034 (6,3)	0,84 (0,54-1,32)
Ventilation non invasive	20/501 (4,0)	57/1034 (5,5)	0,77 (0,47-1,26)
Ventilation mécanique invasive	9/501 (1,8)	19/1034 (1,8)	1,07 (0,49–2,34)
Arrêt réussi de la ventilation mécanique invasive	160/324 (49,4)	268/683 (39,2)	1,47 (1,20–1,78)
Thérapie de suppléance rénale	89/2034 (4.4)	314/4194 (7.5)	0,61 (0,48-0,76)

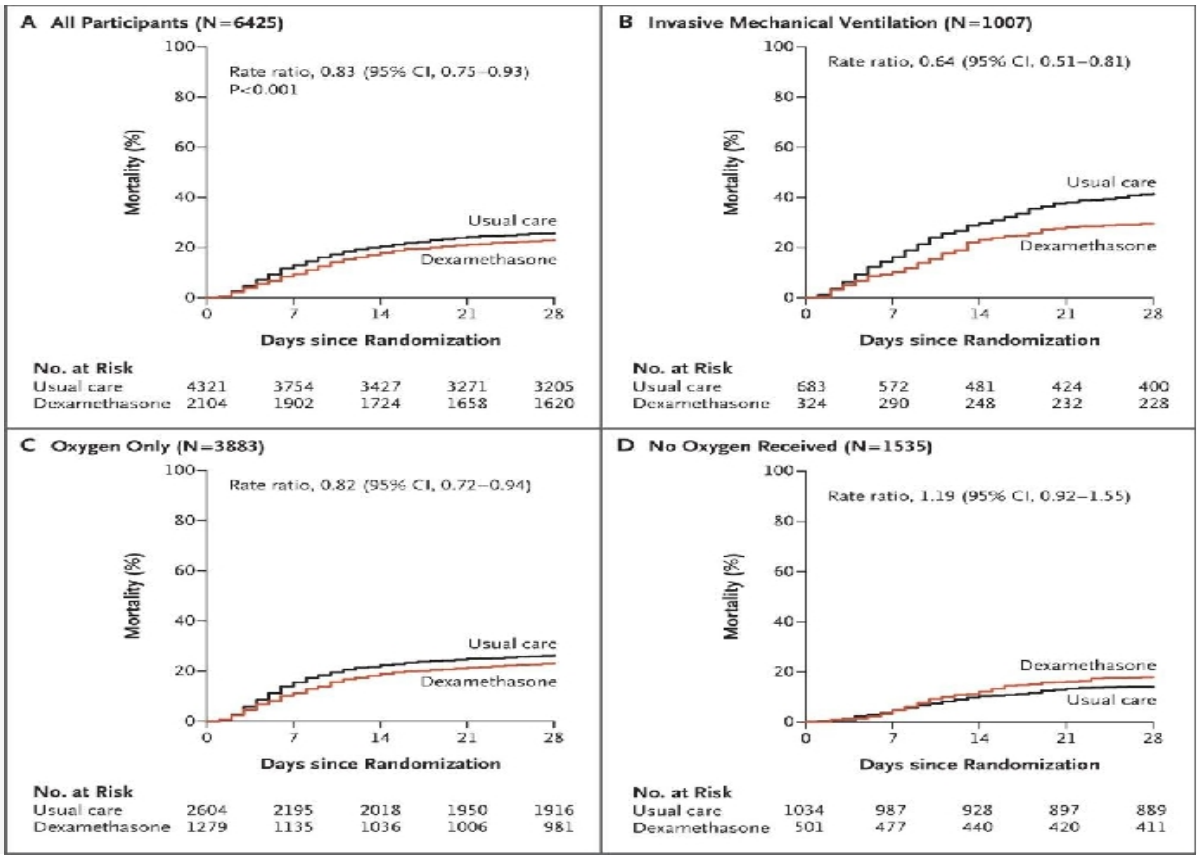


Figure24 Mortalité à 28 jours chez tous les patients et selon l'assistance respiratoire lors de la randomisation.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier sont présentées pour la mortalité à 28 jours parmi tous les patients de l'essai (critère principal) (panel A) et dans trois sous-groupes d'assistance respiratoire selon que les patients suivaient ou non une ventilation mécanique invasive (panel B), recevant oxygène (avec ou sans ventilation non invasive) et sans ventilation mécanique invasive (panel C), ou ne recevant pas d'oxygène supplémentaire (panel D) au moment de la randomisation. Les courbes de Kaplan-Meier n'ont pas été ajustées en fonction

de l'âge. Les rapports de taux ont été ajustés en fonction de l'âge des patients dans trois catégories (< 70 ans, 70 à 79 ans et ≥ 80 ans). Estimations des rapports de taux et des intervalles de confiance à 95 % dans les panels B, C.

5.2.16. Discussion

Nos résultats montrent que parmi les patients hospitalisés atteints de Covid-19, l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à 10 jours a entraîné une mortalité à 28 jours inférieure à celle des soins habituels chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation (de 12,3 points de pourcentage ajustés en fonction de l'âge, une réduction proportionnelle d'environ un tiers) et ceux qui recevaient de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (de 4,2 points de pourcentage ajustés en fonction de l'âge, une réduction proportionnelle d'environ un cinquième). Cependant, il n'y avait aucune preuve que la dexaméthasone ait apporté un quelconque bénéfice chez les patients qui ne recevaient pas d'assistance respiratoire lors de la randomisation, et les résultats étaient cohérents avec un préjudice possible dans ce sous-groupe. Le bénéfice était également évident chez les patients traités plus de 7 jours après l'apparition des symptômes, lorsque les lésions pulmonaires inflammatoires étaient probablement plus fréquentes. Une méta-analyse ultérieure de sept essais de glucocorticoïdes pour les patients gravement malades atteints de Covid-19, a confirmé les résultats de notre essai. Nos résultats montrent également que parmi les patients qui recevaient de l'oxygène, l'utilisation de la dexaméthasone était associée à un risque moindre de ventilation mécanique invasive ou, pour ceux qui recevaient déjà une ventilation mécanique invasive, à une plus grande chance d'arrêt réussi. Dans ces deux groupes, l'utilisation de dexaméthasone augmentait les chances de sortir de l'hôpital vivant dans les 28 jours.

Les résultats préliminaires pour la dexaméthasone ont été annoncés le 16 juin 2020, moins de 100 jours après la première rédaction du protocole, et ont été adoptés dans la pratique britannique plus tard le même jour**.(*Zhao,2020*).**

Les glucocorticoïdes ont été largement utilisés dans les syndromes étroitement liés à Covid-19, notamment le SRAS, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), la grippe sévère et la pneumonie communautaire. Cependant, les preuves pour soutenir ou décourager l'utilisation de glucocorticoïdes dans ces conditions ont été faibles en raison du manque de données provenant d'essais contrôlés randomisés suffisamment puissants. De plus, la base de

preuves a souffert de l'hétérogénéité des doses de glucocorticoïdes, des conditions médicales et de la gravité de la maladie. Il est probable que l'effet bénéfique des glucocorticoïdes dans les infections respiratoires virales sévères dépend du choix de la bonne dose, au bon moment, chez le bon patient. Des doses élevées peuvent être plus nocives qu'utiles, de même qu'un tel traitement peut être administré à un moment où le contrôle de la réplication virale est primordial et où l'inflammation est minime. Une clairance plus lente de l'ARN viral a été observée chez des patients atteints du SRAS, du MERS et de la grippe qui ont été traités avec des glucocorticoïdes systémiques, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue. Contrairement au SRAS, dans lequel la réplication virale culmine au cours de la deuxième semaine de maladie, l'excrétion virale dans le SRAS-CoV-2 semble être plus élevée au début de la maladie et diminue par la suite. Le plus grand bénéfice de mortalité de la dexaméthasone chez les patients atteints de Covid-19 qui reçoivent une assistance respiratoire et parmi ceux recrutés après la première semaine de leur maladie suggère qu'à ce stade la maladie peut être dominée par des éléments immunopathologiques, avec une réplication virale active jouant un rôle secondaire. Cette hypothèse mettrait en garde contre l'extrapolation de l'effet de la dexaméthasone chez les patients atteints de Covid-19 aux patients atteints d'autres maladies respiratoires virales avec une histoire naturelle différente.

L'essai RECOVERY fournit des preuves que le traitement par dexaméthasone à une dose de 6 mg une fois par jour pendant 10 jours au maximum réduit la mortalité à 28 jours chez les patients atteints de Covid-19 qui reçoivent une assistance respiratoire. Nous n'avons trouvé aucun avantage (et possibilité de préjudice) chez les patients qui n'avaient pas besoin d'oxygène. Avant la fin de l'essai, de nombreuses directives de traitement de Covid-19 indiquaient que l'utilisation de glucocorticoïdes était soit contre-indiquée, soit déconseillée. La dexaméthasone figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé et est facilement disponible dans le monde entier à faible coût. Les directives émises par les médecins-chefs du Royaume-Uni, l'Agence européenne des médicaments, l'Organisation mondiale de la santé et les National Institutes of Health aux États-Unis ont été mises à jour pour recommander l'utilisation de glucocorticoïdes chez les

patients hospitalisés avec Covid-19 nécessitant de l'oxygène avec ou sans assistance ventilatoire. Soutenu par une subvention (MC_PC_19056) à l'Université d'Oxford du Medical Research Council of Royaume-Uni Recherche et innovation et l'Institut national de recherche en santé (INDH); et par le financement de base fourni par INDH Oxford Biomedical Research Centre, Wellcome, la Fondation Bill et Melinda Gates, le Département du développement international, Health Data Research UK, le Medical Research Council Population Health Research Unit, le INDH Unité de protection de la santé dans les infections émergentes et zoonotiques, et INDHFinancement de soutien à l'unité des essais cliniques. Le Dr Lim est soutenu par un financement de base fourni parINDH Centre de recherche biomédicale de Nottingham, Dr Felton par le INDH Manchester Biomedical Research Centre, et le Dr Jaki par une subvention (MC_UU_0002/14) du UK Medical Research Council et par un INDH Bourse de recherche principale (INDH-SRF-2015-08-001). Le tocilizumab a été fourni gratuitement pour cette étude par Roche. AbbVie a fourni des fournitures de lopinavir-ritonavir pour une utilisation dans l'essai. Regeneron a fourni des fournitures de REGN-COV2 à utiliser dans l'essai clinique. D'autres médicaments, dont la dexaméthasone, qui ont été utilisés dans l'essai ont été fournis par le National Health Service (NHS) **(*Zhao et Hu, 2020*).**

5.3. Le Remdesivir

Le Remdesivir (RDV, GS-5734) est un nouveau médicament antiviral de la catégorie analogique nucléotidique. Le médicament a été développé par Gilead, et le premier développement du médicament était contre le virus Ebola (EBOV), il a également des effets inhibiteurs sur une variété de virus tels que le coronavirus. Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a examiné la demande de Remdesivir visant à traiter le Covid-19 présentée par l'entreprise et a accordé l'autorisation d'étude du nouveau médicament en février 2020 Le Remdesivir (GS-5734) est un antiviral à petite molécule à large spectre qui a démontré son activité contre les virus à ARN dans plusieurs familles, y compris les coronaviridés (comme le Sarscov, et les souches de coronavirus des chauves-souris capables d'infecter les cellules épithéliales respiratoires humaines), Paramyxoviridae (comme le virus de Nipah) et Filoviridae (comme le virus d'Ebola) **(*Agostini et al.,2020*).**

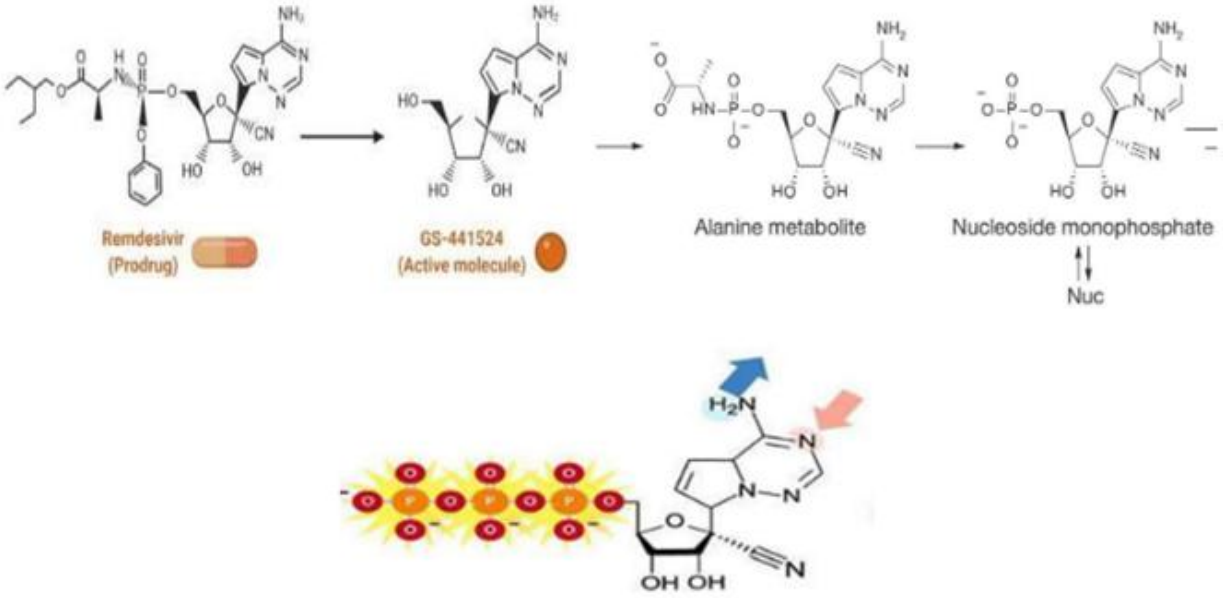


Figure 25 La forme prodrug (inactive) et la forme active de Remdesivir(GS_441524)

5.3.1. Mode d'action

Le SARS-COV-2 est un virus d'ARN, Les virus de l'ARN comptent sur l'enzyme de polymérase d'ARN pour développer la chaîne d'ARN. Le Remdesivir Bloque cette polymérase, ce qui signifie que l'ARN ne peut pas se développer ***(Aartjan,2020).***

En tant que analogue nucléoside, le Remdesivir agit comme un inhibiteur de Rdrp, ciblant le processus de réplication du génome viral. Après que l'hôte métabolise le Remdesivir en NTP actif, le métabolite entre en concurrence avec l'adénosine triphosphate (ATP; le nucléotide naturel normalement utilisé dans ce processus) pour être incorporé dans le brin d'ARN naissant. L'incorporation de ce substitut dans le nouveau brin entraîne l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN **(*E. Susan et Levy., 2020*).** Lorsqu'il est incorporé à un endroit précis de la chaîne d'ARN, le Remdesivir provoque l'inhibition de la synthèse de l'ARN à 5 nucléotides jusqu'au site de l'incorporation du médicament, ce qui retarde la terminaison en chaîne, ***(J.Gordon et al.,2020*)** etl'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN,stoppant la croissance du brin de l'ARN après quelques nucléotides supplémentaires sont ajoutés (***Morse et al.,2020*).**

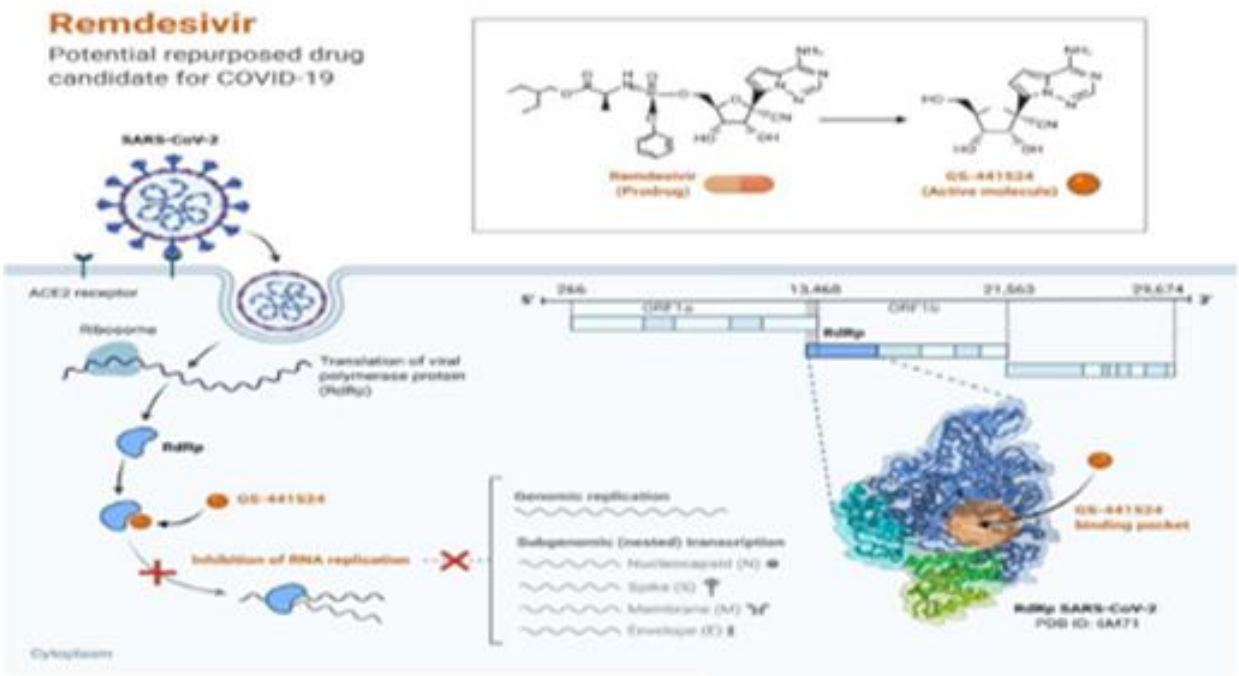


Figure26 Schéma représentatif du mode d'action de Remdesivir

5.3.2. Doses et mode d'administration

200 mg 1, 100 mg par perfusion IV de 24 h. Disponible en flacon de 5 mg/mL (reconstitué). Ajustement de la dose : Rein : Non recommandé pour la GFR <30. Aucun ajustement de la dose rénale/hépatique n'est actuellement recommandé, mais des doses de maintien peuvent être prises en compte si des toxicités importantes se produisent. Administration : Perfusion IV de 30 min ***(Tomasz ,2020*)**.

5.3.3. Essais clinique

Ils ont fourni Remdesivir à des patients hospitalisés avec le Covid-19, la maladie causée par l'infection par le SRAS-Cov-2. Les patients atteints d'une infection confirmée par le SRAS-Cov-2 présentaient une saturation en oxygène de 94 % ou moins pendant qu'ils respiraient dans l'air ambiant ou recevaient du soutien en oxygène. Les patients ont reçu une dose de Remdesivir de 10 jours, soit 200 mg administrés par voie intraveineuse le jour 1, suivie de 100 mg par jour pendant les 9 jours restants du traitement **(*Grein et al., 2020).***

5.3.4. Résultats

Sur un suivi médian de 18 jours après avoir reçu la première dose de Remdesivir, 68 % des patients ont montré une amélioration dans la catégorie du soutien en oxygène, tandis que 15 % des patients ont montré une aggravation. Une amélioration a été observée chez les patients qui respiraient de l'air ambiant et ceux qui recevaient de l'oxygène d'appoint à faible débit **(*Grein et al., 2020*).**

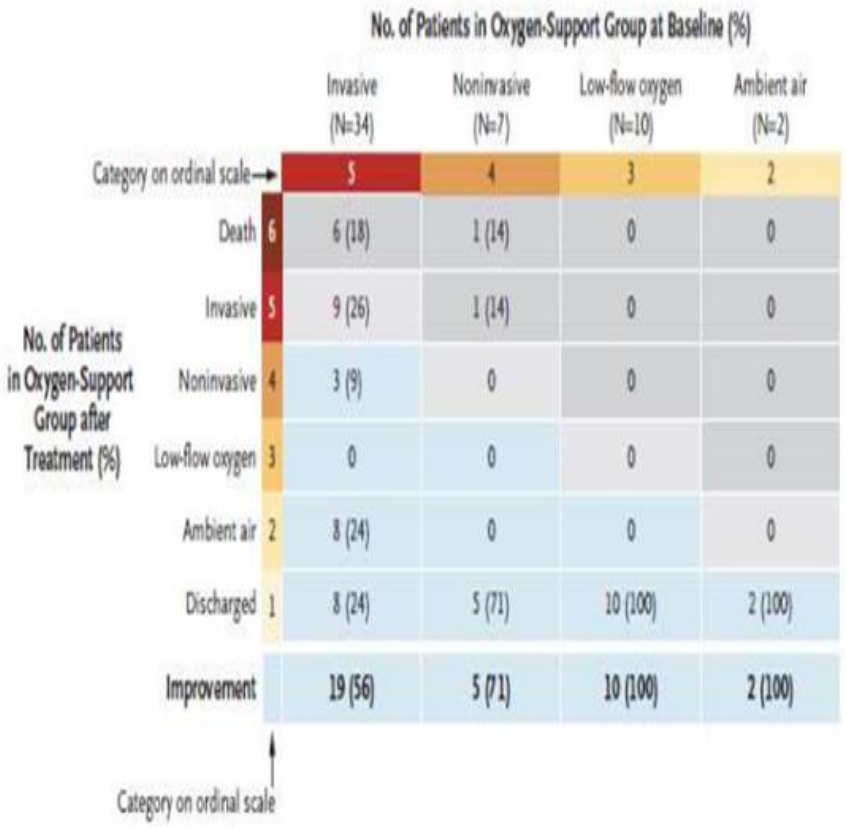


Figure27 état de soutien en oxygène de départ et après le traitement **(*Grein et al., 2020*).**

Pour chaque catégorie de soutien en oxygène, les pourcentages ont été calculés avec le nombre de patients au point de référence comme dénominateur. L'amélioration (cellules bleues), l'absence de changement (beige) et l'aggravation (gris) de l'état du support d'oxygène sont indiquées. La ventilation invasive comprend la ventilation mécanique invasive, l'oxygénation membranaire extracorporelle (ECMO), ou les deux. La ventilation non invasive comprend l'oxygénothérapie nasale à haut débit, la ventilation à pression positive non invasive (NIPPV), ou les deux **(*Grein et al., 2020*)**

Au départ, 30 patients (57 %) recevaient une ventilation mécanique et 4 (8 %) recevaient une oxygénation de la membrane extracorporelle. Au cours d'un suivi médian de 18 jours, 36 patients (68 %) ont connu une amélioration de la classe de soutien en oxygène, dont 17 des 30 patients (57 %) recevant une ventilation mécanique qui ont été extubés. Au total, 25 patients47 %) ont reçu leur congé et 7 (13 %) sont décédés; la mortalité était de 18 % (6 sur 34) chez les patients recevant une ventilation invasive et de 5 % (1 sur 19) chez ceux ne recevant pas de ventilation invasive **(*Liu et al., 2020*).**

5.3.5. Discussion

Il est important de noter que seulement 1 des 199 patients de cet essai recevaient une ventilation invasive au départ. Dans les séries de cas et les études de cohorte, principalement en Chine, des taux de mortalité de 17 à 78 % ont été signalés dans les cas graves, définis par le besoin d'admission dans une unité de soins intensifs, la ventilation invasive, ou les deux. Parmi 201 patients hospitalisés à Wuhan, En Chine, la mortalité était de 22 % dans l'ensemble et de 66 % (44 sur 67) chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive. À titre de comparaison, le taux de mortalité de 13 % observé dans cette cohorte d'usage compassionnel Remdesivir est remarquable, compte tenu de la gravité de la maladie chez cette population de patients. 64 % des patients traités par Remdesivir recevaient une ventilation invasive au départ, dont 8 % recevaient de l'ECMO, et la mortalité dans ce sous-groupe était de 18 % (comparativement à 5,3 % chez les patients recevant de l'oxygène non invasif), et la majorité (75 %) des patients étaient de sexe masculin, étaient âgés de plus de

60 ans et présentaient des conditions coexistantes**(*Liu et al.,2020*).** Malheureusement, le programme d'usage compassionnel n'a pas recueilli de données sur la charge virale pour confirmer les effets antiviraux du Remdesivir ou toute association entre la charge virale de base et la suppression virale, le cas échéant, et la réponse clinique. De plus, la durée du traitement par Remdesivir n'était pas tout à fait uniforme dans cette étude, en grande partie parce que l'amélioration clinique permettait de quitter l'hôpital. L'efficacité d'un traitement de plus courte durée (p. ex., 5 jours, comparativement à 10 jours), qui permettrait de traiter un plus grand nombre de patients pendant la pandémie, est évaluée dans le cadre d'essais randomisés continus de ce traitement **(*Liu et al., 2020).***

Conclusion

La pandémie de COVID-19 représente la plus grande crise de santé publique mondiale de cette génération. La rapidité et le volume des essais cliniques lancés pour étudier les traitements possibles de la COVID-19 mettent en évidence la nécessité et la capacité de produire des données probantes de grande qualité même en plein milieu d'une pandémie. Les médicaments présentés dans les présents examens sont des modalités pharmacologiques possibles de la COVID-19, mais la plupart d'entre eux sont proposés en fonction de leur mécanisme pharmacologique possible pour cibler l'entrée du virus, la réplication et les complications connexes. La gestion de la COVID-19 évolue rapidement, car toutes les thérapies disponibles font actuellement l'objet d'essais cliniques et des renseignements continueront d'émerger au sujet de la thérapie pharmacologique contre le SRAS-CoV-2. En attendant l'élaboration de lignes directrices cliniques, la justification de l'utilisation des thérapies devrait être assurée par des protocoles locaux fondés sur l'expertise. Dans cette recherche on a rassemblé les données concernant la Pathologie que le SARS-Cov-2 provoque une fois entré dans nos corps et il s'est avéré que le SARS-Cov-2 cible plusieurs organes et engendre plusieurs complications au sein de notre organisme , ainsi quel es différents traitements ou protocoles adoptés (à base de Repositioning) et leurs efficacités. Selon ces données récoltées chaque traitement ou protocole démontre son degré ou taux d'efficacité par rapport à des résultats cliniques significatifs ou non significatifs entre les groupes dont ils ont reçus les traitements et les groupes témoins.

Dans la cohorte de patients hospitalisés pour un Covid-19 sévère qui ont été traités avec Remdesivir à usage compassionnel, une amélioration clinique a été observée chez 36 des 53 patients (68 %). La mesure de l'efficacité nécessitera des essais randomisés et contrôlés de Remdesivir. Nous avons constaté que le traitement par les corticoïdes accéléré de façon significative l'amélioration clinique, réduit la mortalité ou réduit la détectabilité de l'ARN viral de la gorge chez les patients atteints de la COVID-19 grave, Ces résultats ont fourni des preuves préliminaires pour le traitement de l'infection au SRAS-CoV-2. De plus, l'introduction de la période de clairance virale, qui peut être utilisée comme paramètre primaire pour les essais sur le traitement antiviral, et qui pourrait être un substitut utile pour la conception de protocoles d'étude des traitements liés à la COVID-19 également. En fin De nombreux essais dans le monde ont pour objectif de trouver un traitement efficace contre

Conclusion

la Covid-19 . À ce jour, la dexaméthasone est le seul avec le remdésivir a avoir fait ses preuves. Ce deuxième médicament, anti-viral, permet de réduire la durée d'hospitalisation des patients souffrant de la maladie d'environ 4 jours. Les études sur l'hydroxychloroquine ont été abandonnées en juin en Europe à cause des risques cardiovasculaires trop important pour les patients. par rapport au Traitement à base d'Hydroxychloroquine + Azithromycin ont tous deux confirmé que le régime CQ/HCQ n&apporte aucun bénéfice clinique aux patients COVID-19. Par conséquent, nous ne recommandons pas utilisation de ce régime chez les patients COVID-19 en dehors du contexte des essais cliniques. De tels meilleurs résultats sont prometteurs et ouvrent la possibilité d'une stratégie internationale aux décideurs pour lutter contre cette infection virale émergente en temps réel, même si d'autres stratégies et recherches incluant le développement de vaccins pourraient également être efficaces, mais seulement dans la suite. Il est recommandé donc que les patients atteints de la COVID-19 soient traités à dexaméthasone et le remdésivir afin de guérir leur infection et de limiter la transmission du virus à d'autres personnes dans le monde afin de freiner la propagation de la COVID-19 en prenant en compte les risques et dangers d'automédications.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. Transpl Int. 25 avr 2020;tri.13611 and Challenges | Journal of Clinical Microbiology [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20.
- Azhar, E. I., El-Kafrawy, S. A., Farraj, S. A., Hassan, A. M., Al-Saeed, M. S., Hashem, A. M., & Madani, T. A. (2014). Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *New England Journal of Medicine*, 370(26), 2499-2505.
- Azhar, E. I., Hui, D., Memish, Z. A., Drosten, C., & Zumla, A. (2019). The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Infectious disease clinics of North America, 33(4), 891–905.

B

- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R,Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2drives development of. :46.

C

- C Shen, Z Wang, F Zhao, Y Yang, J Li, J Yuan, F Wang, and al.
- C. Iadecola, J. Anrather, et H. Kamel, « Effects of COVID-19 on the nervous system », *Cell*, 2020.
- Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. ACS Cent Sci. 30 avr 2020;591-605.
- Chan, J. F., Lau, S. K., & Woo, P. C. (2013). The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus : the "knowns" and "unknowns". *Journal of the Formosan Medical Association* = Taiwan yi zhi, 112(7), 372–381.
- Chem Lab Med CCLM [Internet]. 10 avr 2020 [cité 11 mai 2020];1(ahead-of-print). Disponible sur:https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-ofprint/ article-10.1515-cclm-2020-0369/article-10.1515-cclm- 2020-0369.xml.

- Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. 12 mars 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses : Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418–423.
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 3 avr 2020;2020.03.30.20048058.

D

- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clinical microbiology reviews, 33(4), e00028-20.
- Drexler, J. F., Gloza-Rausch, F., Glende, J., Corman, V. M., Muth, D., Goettsche, M., Seebens, A., Niedrig, M., Pfefferle, S., Yordanov, S., Zhelyazkov, L., Hermanns, U., Vallo, P., Lukashev, A., Müller, M. A., Deng, H., Herrler, G., & Drosten, C. (2010). Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. Journal of virology, 84(21), 11336–11349.

F

- Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017). Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends in microbiology, 25(1), 35–48.
- Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS.Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-likeprotease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulateantagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. J Virol. Juill2009;83(13):6689-705.
- Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P,Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear importfactors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane.J Virol. sept 2007;81(18):9812-24.

G

- Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. Blood Cells Mol Dis. 1 juill 2020;83:102437.
- Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 mars [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.29.20041962.
- GeneXpert Xpert Xpress SARS CoV2 Instructions for use [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/136314/download.
- Goel P, Gerriets V. Chloroquine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing;2020.Availablefrom https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551512/. Accessed April 9, 2021.
- Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D. V, Sidorov, I.A., Sola, I., Ziebuhr, J., Viruses, C.S.G. of the I.C. on T. of, 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z
- Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe A cut e Respiratory Syndrome Coronanirus Pathogenesis . Subbara oK , éditeur. m Bio . 9oct 2018;9(5):e01753-18, /mbio/9/5/mBio.01753-18.atom.
- Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, C. L., Luo, S. W., Li, P. H., Zhang, L. J., Guan, Y. J., Butt, K. M., Wong, K. L., Chan, K. W., Lim, W., Shortridge, K. F., Yuen, K. Y., Peiris, J. S., & Poon, L. L. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science (New York, N.Y.), 302(5643), 276–278.

H

- H. Zhang *et al.*, « Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no 1, p. 1958-1964, 2020.
- Hassan, S. A., Sheikh, F. N., Jamal, S., Ezeh, J. K., & Akhtar, A. (2020). Coronavirus (COVID-19) : A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. Cureus, 12(3), e7355.
- Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin
- Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. Biochem Biophys Res Commun. 9 juill 2004;319(4):1216-21.
- Horby P, Landray M No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. 2020. Available from: https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-05-no-clinical-benefit-use-hydroxychloroquine-hospitalised-patients-covid-19guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it.
- Hozhabri, H., Piceci Sparascio, F., Sohrabi, H., Mousavifar, L., Roy, R., Scribano, D., De Luca, A., Ambrosi, C., & Sarshar, M. (2020). The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting. International journal of environmental research and public health, 17(16), 5648.https://www.preprints.org/manuscript/202002.0220/v1.
- Hu, D., Zhu, Z., Li, S., Deng, Y., Wu, Y., Zhang, N., Puri, V., Wang, C., Zou, P., Lei, C., Tian, X., Wang, Y., Zhao, Q., Li, W., Prabakaran, P., Feng, Y., Cardosa, J., Qin, C., Zhou, X., Dimitrov, D. S., … Ying, T. (2019). A broadly neutralizing germline-like human monoclonal antibody against dengue virus envelope domain III. PLoS pathogens, 15(6), e1007836.
- Huang, Z., Hu, S., Xiong, Y., Wei, H., Xu, H., Duan, H., & Lai, W. (2019). Application and development of superparamagnetic nanoparticles in sample pretreatment and immunochromatographic assay. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 114, 151-170.

J

- J. Wang *et al.*, « Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series », *J. Thromb. Haemost.*, 2020.

K

- Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. Rosenberg HF, éditeur. mSphere. 22 avr 2020;5(2):e00344-20, /msphere/5/2/msphere344 20.atom.
- Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Curr Opin Pharmacol. Juin 2006;6(3):271-6.

L

- Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J., Hsueh, P.-R., 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int.J. Antimicrob. Agents*. 55. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. Avr 2020;92(4):424-32.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirusi n f e c t i o n s a n d i m m u n e r e s p o n s e s . J M e d V i r o l .2020;92(4):424-32.
- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet. Avr 2020;S014067362030920X.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. mai 2020;55:102763.

M

- M. K. Nadim *et al.*, « COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup », *Nat. Rev. Nephrol.*, oct. 2020, doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.

- M. Schiller *et al.*, « Coronavirus disease (COVID-19): observations and lessons from primary medical care at a German community hospital », *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 10, no 2, p. 81-87, 2020.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 3 avr 2020;102537.

P

- Pan H, Peto R, AbdoolKarim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497–511. doi:10.1056/NEJMoa2023184.

Q

- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis [Internet] . [cité 9 mai 2020] ; Disponible sur : https : / / academic.oup.com / cid /advance - article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306.

R

- R. M. Martín-Rojas *et al.*, « COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system », *Eur. J. Haematol.*, 2020.
- Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? Nat Rev Immunol [Internet]. 23 avr 2020 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: http://www.nature.com/articles/s41577-020- 0320-7
- Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Rev Med Virol [Internet]. 8 avr 2020 [cité 6 mai 2020] ; Disponible sur : http://doi.wiley.com/10.1002/rmv.2107.

S

- S. Shi, M. Qin, et B. Yang, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury—Reply », *JAMA Cardiol.*, juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.2456.
- Serology testing of COVID19 John Hopkins center for health security.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID_19/COVID-19-fact sheets/200228-Serology-testing-COVID.pdf
- Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in in□ammation and fibrosis. Br J Pharmacol. juin 2013;169(3):477-92.
- Siu K-L, Chan C-P, Kok K-H, Chiu-Yat Woo P, Jin D-Y.Suppression of innate antiviral response by severe acuterespiratory syndrome coronavirus M protein is mediatedthrough the first transmembrane domain. Cell Mol Immunol.mars 2014;11(2):141-9.
- Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense.Immunity. sept 2006;25(3):373-81.
- Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB, et al.Coronavirus Papain-like Proteases Negatively RegulateAntiviral Innate Immune Response through Disruption ofS T I N G - M e d i a t e d S i g n a l i n g . P L O S O N E . 1 f é v r2012;7(2):e30802.

T

- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol [Internet]. 28 avr 2020 [cité 4 mai 2020]; Disponible sur: http://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8.
- The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early Phase SARS-COV-2 Pneumonia. 16 févr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur:

- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. Int J Pept [Internet]. 2012 [cité 11 mai 2020];2012. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321295/.
- Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. 2020; 323(16):1582-1589.

U

- Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. Med Mal Infect [Internet]. 4 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129451/.

V

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheli it is in COVID - 19 . The Lancet . 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
- Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. Front Microbiol. 10 mai 2019;10:1057.
- Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, SpaanWJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate earlyinterferon induction by protection of viral RNA from host cellrecognition. Virology. 25 avr 2007;361(1):18-26.

W

- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.
- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis [Internet]. [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: https://academic.oup.com/jid/advancearticle/ doi/10.1093/infdis/jiaa150/5813618.
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update. 2020b; 1–22. Available from: https://www.who.int/docs/default-

source/coronaviruse/situation-reports/20200831-weekly-epi-update-3.pdf?sfvrsn=d7032a2a_4. Accessed April 9, 2021.

- Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martinez-Colon GJ,McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. medRxiv. 23 avr 2020;2020.04.17.20069930.
- Woo PCY, Lau SKP, Wong BHL, Chan K, Chu C, Tsoi H, et al. Longitudinal pro□le of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus. Clin Diagn Lab Immunol. juill 2004;11(4):665-8.

X

- 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. 1 avr 2020;8(4):420-2.

Y

- Yang J-N. The mechanisms for COVID-19 pathologies and the antiviral Th1-activation therapy. 2020 [cité 6 mai 2020]; Disponible sur:http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.36473.21604.

Z

- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. mai 2020;17(5):533-5.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. Mai 2020;17(5):533-5.
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrantpathogenic GM-CSF+ T cells and in□ammatory CD14+CD16+monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a newcoronavirus. bioRxiv. 20 févr 2020;2020.02.12.945576.

- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev. 13 mars 2020;nwaa041.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN,Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferonstimulatedgene in human airway epithelial cells and isdetected in specific cell subsets across tissues. Cell. avr