



Année 2022

Thèse N° 108/22

FACTEURS PRÉDICTIFS DE MORTALITÉ ET L'APPORT DU LOPINAVIR/RITONAVIR ET DE L'ANAKINRA CHEZ LES MALADES COVID-19 GRAVES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2022

PAR

M. EL MRABET ILIAS

Né le 11 Juillet 1996 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Pneumonie – Sévère COVID-19 – Réanimation – LOPINAVIR/RITONAVIR –
Anokinra – Mortalité – COVID-19

JURY

M. KANJAA NABIL	PRÉSIDENT	
Professeur d'Anesthésie réanimation		
M. LAOUTID JAOUAD	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation		
M. HOUARI NAWFAL	} JUGES	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation		
M. ATOINI FOUAD		
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique		
M. ZINEBI ALI		
Professeur agrégé de Médecine interne		



PLAN	1
INTRODUCTION	13
MATÉRIELS ET MÉTHODES	16
I. Type, lieu et période de l'étude	17
II. OBJECTIF DE L'ETUDE.....	17
III. Patients de l'étude	17
1. Critères d'inclusion	17
2. Critères d'exclusion	18
IV. Recueil des données	18
1. Données épidémiologiques	18
2. Données cliniques	19
2.1. Symptomatologie	19
2.2. Paramètres cliniques	19
3. Données paracliniques	19
3.1. Données biologiques	19
3.2. Données Radiologique	20
4. Paramètres thérapeutiques	20
5. Objectifs du traitement	21
6. Paramètres évolutifs	21
7. Analyse des données	21
8. Considération éthiques	21
RÉSULTATS	22
I. Résultats descriptives	23
1. Données épidémiologiques : Répartition selon l'âge et le sexe	23
1.1. L'âge	23
1.2. Le sexe.....	24
2. Terrain et statut vaccinal	25
2.1. Terrain	25
2.2. Statut vaccinal	26

3. Profil clinique	27
3.1. Durée de la symptomatologie avant l'admission en réanimation	27
3.2. Sémiologie clinique.....	27
3.3. Paramètres vitaux à l'admission	31
4. Données para cliniques	33
4.1 Biologie	33
4.2 Radiologie : Tomodensitométrie thoracique	38
5. Prise en charge	39
5.1 Position	39
5.2 Monitoring	39
5.3 L'oxygénothérapie	39
5.4 Alimentation	40
5.5 Traitement pharmacologique :.....	40
5.5.1. Corticothérapie	40
5.5.2. Antibiothérapie	40
5.5.3. Anticoagulant	41
5.5.4. Thérapies adjuvantes	41
5.6 Traitement spécifique	42
5.6.1 Les antirétroviraux LOPINAVIR-RITONAVIR	42
5.6.2 ANAKINRA	43
5.6.3 LOPINAVIR/RITONAVIR et ANKINRA	44
6. Surveillance du traitement	45
6.1 Surveillance de l'efficacité.....	45
6.2 Surveillance de la tolérance.....	45
7. Evolution des patients	45
7.1 Durée de séjour en réanimation	45
7.2 Décès-survie	45
II. Etude analytique : Comparaison entre patients vivants et décédés	46
1. Analyse univariée	46

1.1	Caractéristiques sociodémographiques	46
1.2	Comorbidités des patients	47
1.3	Symptomatologie initiale	48
1.4	Paramètres clinique et paraclinique initiaux (à t0)	49
1.4.1.	Clinique	50
1.4.2.	Paraclinique	50
a.	Biologie	50
b.	Imagerie	50
1.5	Paramètres biologiques à j7 d'évolution	51
1.6	Prise en charge	52
2.	Analyse multivariée (Régression logistique binaire):.....	53
	DISCUSSION	55
I.	GENERALITES SUR SARS-COV2	56
1.	HISTOIRE DES CORONAVIRUS :.....	56
2.	Origine du SARS-COV2 :.....	57
3.	Génome et structure du SARS-COV2 :.....	59
3.1.	Génome :	59
3.2.	Structure du virus.....	60
4.	VOIES DE TRANSMISSIONS :.....	60
4.1.	Gouttelettes :	60
4.2.	Autres voies de transmission	61
II.	Cycle viral et stratégie thérapeutiques	62
1.	CYCLE VIRAL DU SARS-COV2	62
2.	Stratégies thérapeutiques antivirales contre le SARS-CoV-2	66
2.1.	Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.....	66
2.2.	Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2	68
2.3.	Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral	69
2.3.1.	Inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp)	69
2.3.2.	Autres inhibiteurs de RdRp	70

2.4. Autres stratégies antivirales	70
III. La réponse immunitaire à SARS-COV-2 et les cibles thérapeutiques POTENTIELLES	73
1. Une réponse immunitaire inadaptée	73
1.1. Réponse antivirale immédiate	73
1.1.1. Mécanisme de la réponse antivirale immédiate	73
1.1.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire	74
1.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection	75
1.2.1. Hypersécrétion cytokinique	76
1.2.2. Signature interféron	77
1.2.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire	79
1.2.4. Réponse humorale	80
IV. Une maladie pro-thrombotique	82
1. Mécanismes sous-jacents	82
1.1. L'hypercoagulabilité	82
1.2. L'agression endothéliale	84
1.3. Stase veineuse	85
2. Complication macro vasculaires	86
2.1. Thromboembolie veineuse	87
2.2. Thrombose artérielle	89
3. Complications micro-vasculaires	91
V. Données de la littérature : LOP/RITO et SARS-COV2	93
1. Caractéristiques de l'association LOPI/RITO	93
1.1. Mécanisme d'action potentiel	93
1.2. Pharmacocinétique et posologie	95
1.3. Toxicité	96
1.4. Interactions médicamenteuses	96
2. Expérience dans le COVID-19	97
1. Données précliniques	97

1.1. Données in vitro	97
1.2. Données animales	97
2. Données cliniques	97
2.1. Premiers essais cliniques	97
2.2. Essais cliniques de grande envergure :	99
VI. Données de la littérature : ANAKINRA et SARS-COV2	104
1. Caractéristiques de l'ANAKINRA	104
1.1. Description	104
1.2. Mécanisme d'action et Pharmacodynamie	104
2. ANAKINRA ET COVID-19	105
2.1. Une réponse inflammatoire excessive : l'orage cytokinique	105
2.2. Intérêt de l'Anakinra dans l'orage Cytokinique	106
3. Données publiées	108
DISCUSSION DES RESULTATS	112
I. Caractères démographiques	113
1. L'âge:.....	113
2. Sexe	113
3. Vaccination contre la COVID-19	115
II. Mortalité	116
1. Taux de létalité	116
2. Facteurs prédictifs de mortalité	116
2.1. Comorbidités	116
2.2. Clinique	118
2.3. Paraclinique	119
2.3.1. Biologie	119
2.3.2 Imagerie : TDM thoracique :	122
III. Modalités thérapeutiques	124
1. Traitement antiviral : LOPINAVIR/RITONAVIR	124
2. Anti-interleukine 1 : ANAKINRA.....	125

IV. Limites de l'étude	128
CONCLUSION	130
RESUME	132
ANNEXES	141
BIBLIOGRAPHIE.....	150

LISTE DES FIGURES

Figure 1: génome et Structure du SARSCOV-2

Figure 2: Voies de transmission du SARSCOV-2.

Figure 3: Voies de pénétration du SARSCOV-2.

Figure 4: Cycle de réplication du SARS-COV-2.

Figure 5: Stratégies thérapeutiques antivirales contre le SARSCOV-2.

Figure 6 : Les principales cibles des agents thérapeutiques disponibles.[173]

Figure 7: Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-COV-2.[173]

Figure 8: Réaction immunitaire normale vis-à-vis au SARSCOV-2

Figure 9: Orage de cytokine au cours d'une infection sévère au SARS-COV-2.

Figure 10: Mécanismes de coagulopathie au cours de la COVID-19.

Figure 11: Schéma 1: Mécanismes de la coagulopathie au cours de la COVID-19.[173]

Figure 12 : Différentes formes de coagulopathie dans la maladie COVID-19 d'après IBA.[174]

Figure 13: Principe d'action des inhibiteurs des protéases.

Figure 14: Représentation schématique de la production de particules virales par une cellule hôte et de la cible du LOPINAVIR-RITONAVIR.

Figure 15: Mode d'action de l'ANAKINRA.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1: Image typique de "CRAZY PAVING" avec atteinte pulmonaire sévère.

Illustration 2: SARS-COV2 en M.E [171]

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:répartition des cas en fonction de la durée de la symptomatologie.

Tableau 2: Distribution des signes généraux par ordre de fréquence.

Tableau 3:Distribution des signes respiratoires par ordre de fréquence.

Tableau 4: Distribution des signes neurosensoriels par ordre de fréquence.

Tableau 5:Distribution des signes digestifs.

Tableau 6 : médiane des paramètres vitaux des patients.

Tableau 7: Résumé des caractéristiques cliniques et démographiques.

Tableau 8: Répartition des résultats de l'hémogramme initial.

Tableau 9:Répartition des résultats du bilan inflammatoire initiale.

Tableau 10 : Résumé des résultats du bilan biologique à l'admission.

Tableau 11: Répartition caractéristiques démographiques des patients en fonction de l'évolution finale.

Tableau 12: Répartition des comorbidités des patients en fonction du pronostic.

Tableau 13: Répartition des signes cliniques fonctionnels initiaux en fonction de l'évolution finale.

Tableau 14: Répartition des résultats des examens paracliniques réalisés à l'admission en fonction de l'évolution finale.

Tableau 15: Répartition des résultats du bilan biologique réalisé à j7 d'évolution en fonction du pronostic.

Tableau 15: Répartition des patients selon le traitement reçu en fonction de l'évolution finale.

ABREVIATIONS

ACE2	: récepteur cellulaire de l'angiotensine 2
ARN	: acide ribonucléique
ATCD	: antécédent
BPCO	: broncho-pneumopathie chronique obstructive
COVID-19	: maladie liée au nouveau coronavirus 2019
CRP	: C-réactive protéine
CXCL17	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 17
ECG	: Electrocardiogramme
GB	: globules blancs- leucocytes
GCS	: Glasgow Coma Score
GOT/ AST	: aspartate aminotransferase
GPT/ALT	: alanine aminotransferase
HE	: Hemagglutinine esterase
HE	: Hemagglutinine esterase
HIFs	: hypoxia inducible transcription factors
HIFs	: hypoxia inducible transcription factors
HTA	: hypertension artérielle
IFN-1	: Interferon type 1
IFN-1	: Interferon type 1
IFNAR	: Interferon-alpha/beta receptor alpha chain
IFNAR	: Interferon-alpha/beta receptor alpha chain
Ig M/G	: immunoglobulines Type M/G
Ig M/G	: immunoglobulines Type M/G
IL	: Interleukine

IL	: Interleukine
IMC	: Indice de Masse Corporel
IMC	: Indice de Masse Corporel
IRC	: insuffisance rénale chronique
JAK	: janus kinase
LDH	: Lactate Déshydrogénase
MIP	: macrophage inflammatory protein
nAChR	: récepteur nicotinique à l'acétylcholine
NFKb	: Nuclear Factor Kappa B
NFS	: Numération Formule Sanguine
NK	: Natural killer
ONHD	oxygénothérapie nasale à haut débit
ORF	: open reading frame
PCT	: procalcitonine
PD1	: Programmed cell death protein 1
PE	: proteine d'enveloppe
PM	: proteine membranaire
PN	: proteine de capsid
PP1A	: Protein Phosphostase Alpha1 catalyti
Protein S	: Protéine Spike
PRR	: patter recognition receptors
RIG	: retinoic acid-inducible gene
SpO2	: saturation pulsée en oxygène
SRAA	: Système rénine-angiotensine-aldostérone
SRAS	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

STAT	: signal transducer and activator of transcription proteins
TACE	: TNF α Converting Enzyme
TBK	: TANK-BINDING KINASE
TDM	: tomodensitométrie
TEV	: THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE
TIM 3	: T-CELL IMMUNOGLOBULIN CONTAINING-3
TLR	: TOLL LIKE RECEPTOR
TMPRSS2	: TRANSMEMBRANAIRE SERINE PROTÉASE 2
TNFα	: FACTEUR DE NÉCROSE TUMORALE
TP	: TAUX DE PROTHROMBINE
TVP	: THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE
VM	: ventilation mécanique
VNI/NIV	: ventilation non invasive
VVC	: Voie veineuse centrale
VVP	: Voie veineuse périphérique



INTRODUCTION



Décembre 2019 a marqué le début de la pandémie de maladie à nouveau coronavirus 2019 (COVID-19) qui depuis, s'est propagée partout au monde avec plus de 434 M millions de cas confirmés et plus de 5,94 M millions de décès à la date du 28 Février 2022. Le pathogène sous-jacent, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), a depuis été identifié et appartient au genre Betacoronavirus, en compagnie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO-CoV)². Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) à titre de co-récepteur d'entrée virale. Les symptômes les plus fréquents de la maladie sont la fièvre, la toux et la fatigue, en plus d'autres symptômes respiratoires et généraux possibles. Toutefois, les personnes atteintes de la COVID-19 peuvent également être asymptomatiques.

Vu l'absence de traitement ciblant précisément la COVID-19, de nombreux efforts ont été déployés pour utiliser les médicaments actuels habituellement utilisés pour d'autres indications. L'application empirique de ces médicaments a donné lieu à un débat houleux sur la sécurité et l'efficacité du traitement de la COVID-19. De plus, la spéculation infondée sur la valeur de l'hydroxychloroquine et la chloroquine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine découlant de la mésinformation et du battage médiatique, a donné lieu à l'emploi imprévisible et potentiellement dangereux de ces médicaments. Nous avons besoin de données probantes précises et à jour afin d'éclairer la pratique et la prise en charge de la COVID-19 à mesure que notre compréhension de la maladie s'approfondit.

L'objectif de cette étude est d'identifier les principaux facteurs épidémiologiques cliniques et paracliniques prédictifs de mortalité liée au COVID-19 et d'évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance des anti-interleukine-1 et des antirétroviraux LOPINAVIR/RITONAVIR, chez les patients atteints de pneumonie sévère à COVID-19 au sein du service de réanimation à l'hôpital MILITAIRE MOULAY ISMAIL- MEKNES.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur 68 cas d'infection par le SARS-COV-2, hospitalisés au sein du service de réanimation de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, durant la période de la deuxième vague (vague DELTA) de l'épidémie au Maroc, schématiquement comprise entre le 21/06/2021 et le 01/11/ 2021 et qui a duré 133 jours soit 19 semaines.

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est d'identifier les principaux facteurs épidémiologiques cliniques et paracliniques prédictifs de mortalité liée au COVID-19 et d'évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance des anti-interleukine-1 et des antirétroviraux LOPINAVIR/RITONAVIR, chez les patients atteints de pneumonie sévère à COVID-19 au sein du service de réanimation à l'hôpital MILITAIRE MOULAY ISMAIL- MEKNES.

III. Patients de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

Inclus dans notre étude les patients adultes âgés de plus de 18 ans, COVID-19 positif et admis en service de réanimation à L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL MEKNES ,qui présentent des signes de détresse respiratoire aiguë, une saturation pulsée inférieure à 92% à l'air ambiant, avec présence de lésions scanographique compatible avec une infection lié COVID-19.

Ces patients ont été transférés en réanimation de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès par le service des urgences ou bien par le service d'hospitalisation COVID-19 du même hôpital

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude tous les patients qui avaient un dossier incomplet (clinique, biologie, imagerie) et ceux dont le séjour en service de réanimation de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, était moins de 48 heures.

Femme enceinte et sujet jeune moins de 18 ans.

IV. Recueil des données :

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation (annexe1). Les sources des différentes données recueillies sur les fiches d'exploitation sont les observations cliniques, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté par les médecins de garde sur le dossier médical.

Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient :

1. Données épidémiologiques :

- L'âge.
- Le sexe.
- Le Profil vaccinal.
- Score de CHARLSON (fiche-annexe 02).
- Durée de la symptomatologie avant le diagnostic.
- Modalité d'admission.
- Durée de séjour en réanimation.

2. Données cliniques:

2.1. Symptomatologie :

- Symptomatologie générale
- Symptomatologie respiratoire
- Symptomatologie ORL
- Symptomatologie digestive
- Symptomatologie neurosensorielle

2.2. Paramètres cliniques :

- Saturation pulsée SpO₂ : La SpO₂ initiale était déterminée au repos à l'air ambiant et sous 15 L d'oxygène (en lunettes à oxygène ou bien en masque à oxygène). Une SpO₂ basse était retenue devant un seuil < 94%.
- Pression artérielle TA.
- Score de Glasgow GCS.

3. Données paracliniques :

3.1. Données biologiques:

- ❖ Statut virologique : PCR-RT.
- ❖ Bilan sanguin :
 - ✓ Numération formule sanguine : GB / Lymphocytes /PQ.
 - ✓ Ionogramme sanguin : Natrémie, Kaliémie et la glycémie à jeun.
 - ✓ Transaminases hépatiques : GOT/GPT.
 - ✓ Fonction rénale : UREE / CREATININE
 - ✓ Biomarqueurs d'inflammation : Protéine C-Réactive (CRP), FERRITINE et PROCALCITONINE.
 - ✓ Bilan d'hémostase : D-dimères.

Les analyses étaient réalisées selon les méthodes habituelles du service de biologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail –Meknès.

3.2. Données Radiologique:

Une TDM thoracique, sans produit de contraste, était réalisée. Les signes radiologiques suivants étaient classés comme compatibles avec la pneumonie COVID-19: opacités en verre dépoli multifocales périphériques avec ou sans réticulation, condensation parenchymateuse, aspect de CRAZY PAVING.

La topographie et la localisation des signes radiologiques étaient précisées.

L'extension des lésions radiologiques était évaluée dans chaque lobe selon une échelle allant de 0 à 5 :

- 0 (pas de signe TDM)
- 1 (atteinte minime < 10%)
- 2 (atteinte modérée de 10–25%)
- 3 (atteinte importante de 25–50%)
- 4 (atteinte sévère de 50–75%)
- 5 (atteinte critique > 75%)

4. Paramètres thérapeutiques :

- ✓ Position
- ✓ Monitoring
- ✓ Support d'oxygénothérapie
- ✓ Alimentation
- ✓ Traitement médicamenteux :
 - Protocole thérapeutique national(Annexe03).
 - Antibiothérapie
 - Corticothérapie

- Traitement anticoagulant

✓ Traitement antiviral : LOPINAVIR/RITONAVIR.

✓ Biothérapie : Anti-interleukine 1 (ANAKINRA).

Selon la sévérité de la pathologie, plusieurs types de traitements étaient identifiés.

5. Objectifs du traitement :

Les objectifs du traitement sont en fonction de la gravité des cas et sont comme suit :

- Obtenir la guérison.
- Prévenir les éventuelles complications ainsi que le décès.

6. Paramètres évolutifs :

- ✓ Favorable.
- ✓ Complications.
- ✓ Décès.

7. Analyse des données:

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel IBM SPSS STATISTICS VERSION (version 25.0). Cette analyse était de deux types : une analyse univariée et une analyse multivariée, en utilisant une régression logistique binaire, ayant fait appel au test de Khi2 et au test exact de Fisher pour la comparaison des fréquences au sein des sous-groupes. Le seuil de signification a été fixé à 5 % ($p < 0,05$).

8. Considération éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RÉSULTATS



I. Résultats descriptives :

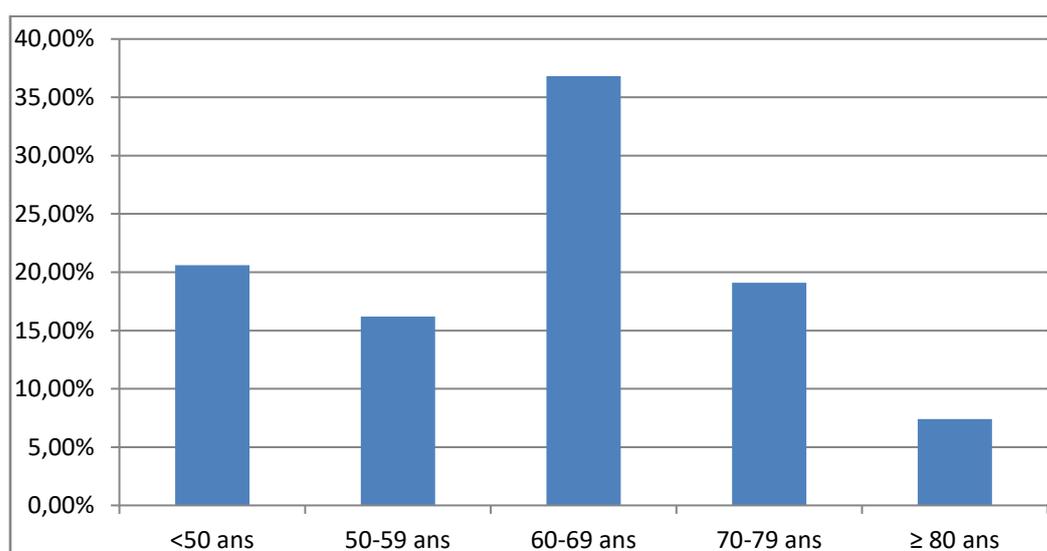
1. Données épidémiologiques : Répartition selon l'âge et le sexe :

Durant une période de 4 mois, comprise entre le 16 juillet 2021 au 16 novembre 2021, 150 cas de COVID-19 sévère ont été admis en service de réanimation au sein de l'hôpital MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES. Parmi ces 150 cas, 68 ont été inclus dans notre étude.

1.1. L'âge :

L'âge médian des patients est de 66.18 +/- 12,846 avec un âge minimal de 26 ans et un âge maximal de 92.

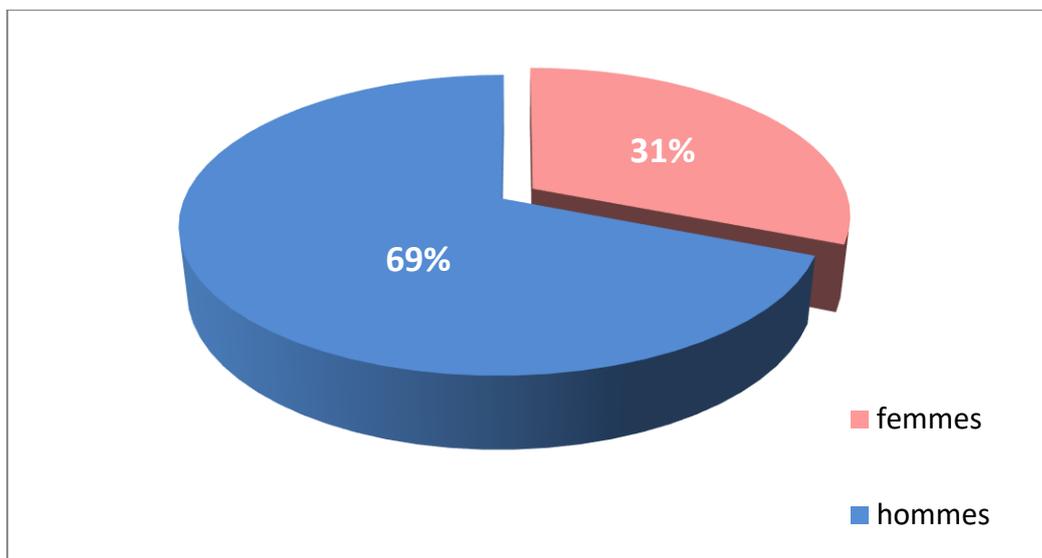
La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série est celle de 60 à 69 ans avec un pourcentage de 36.80 %, suivie de la tranche d'âge des patients ayant un âge moins de 50 ans, représentée par un pourcentage de 20.6%. Le groupe des patients ayant entre 70 et 79 ans avec un pourcentage de 19.10 % celui de 50 à 59 ans représente 16.20% tandis que les patients âgés de 80 ans ou plus représentent seulement 7.40%.



Graphique 1: Répartition des patients selon l'âge.

1.2. Le sexe.

L'analyse des résultats a montré une prédominance masculine 21 femmes soit 31% contre 47 hommes soit 69% (figure 1). Le sexe ratio est de 2,3.

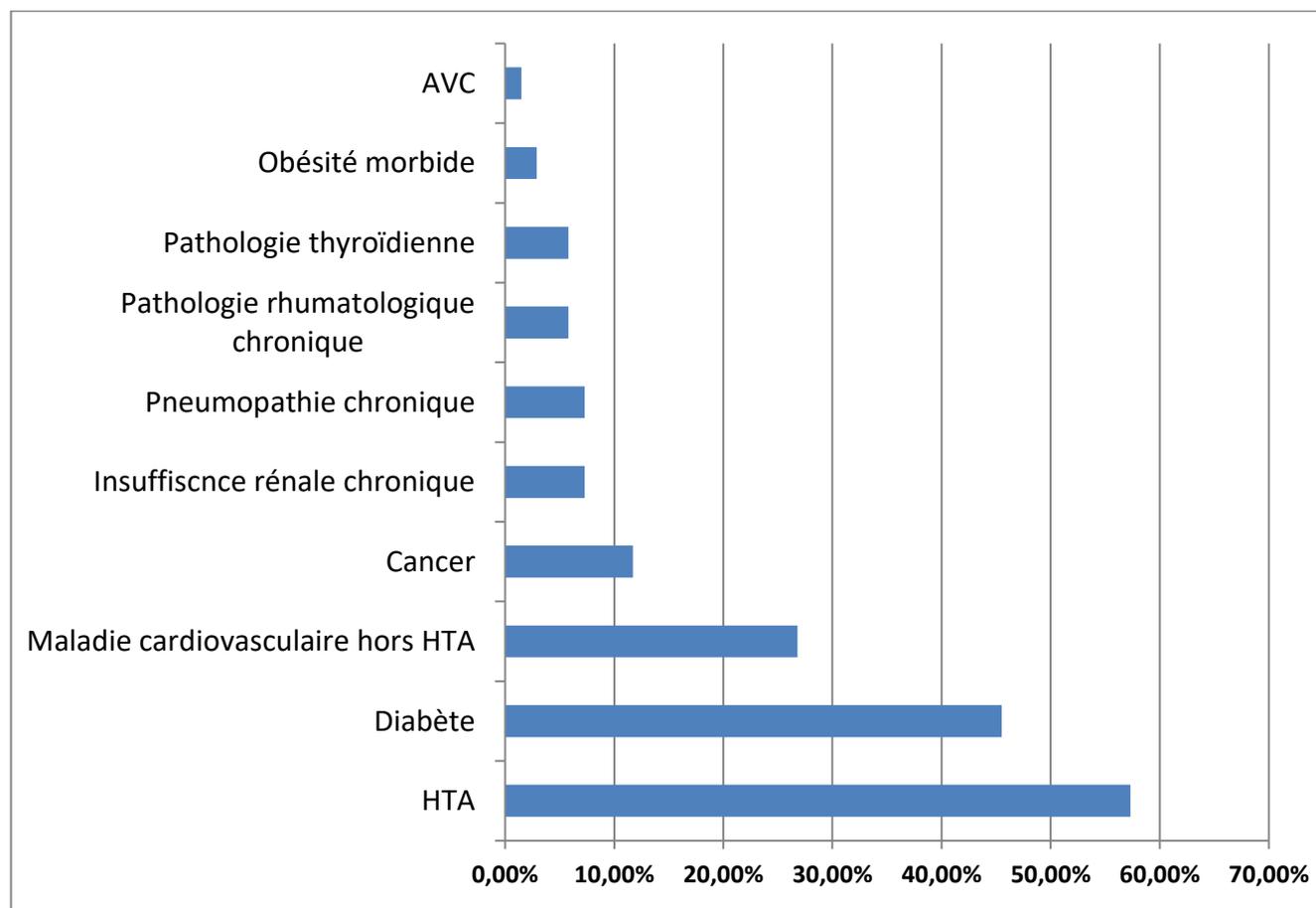


Graphique 2: Répartition des patients selon le sexe.

2. Terrain et statut vaccinal :

2.1. Terrain :

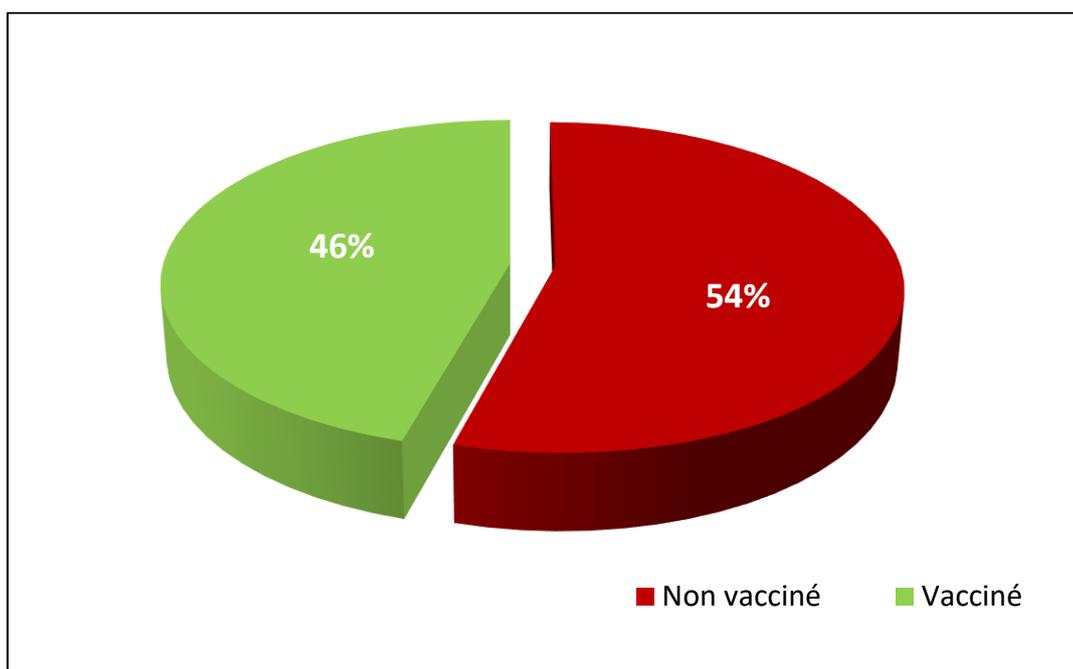
Parmi les 68 patients, 71 % des patients ont au moins une tare associée, répartis comme suit :



Graphique 3:Diagramme en barre répartissant les comorbidités des patients.

2.2. Statut vaccinal :

Dans notre série d'étude, Les patients vaccinés avec un pourcentage de 46%, sont ceux qui ont reçu un schéma vaccinal complet. En revanche, 54 % ont été considérés non vaccinés, soit parce qu'ils n'ont reçu aucune dose, soit parce qu'ils ont reçu un schéma vaccinal incomplet.



Graphique 4:répartition des patients selon le statut vaccinal.

3. Profil clinique:

3.1. Durée de la symptomatologie avant l'admission en réanimation :

La durée médiane de la symptomatologie avant l'admission au service, est de 8.92 jours, avec des intervalles allant de 3 jours à 22 jours. La figure ci-dessous présente une répartition simplifiée des durées de la symptomatologie avant l'admission en réanimation.

Tableau 16:répartition des cas en fonction de la durée de la symptomatologie.

Durée de la symptomatologie avant l'admission en réanimation :	Nombre de cas	Pourcentage
<5 jours	18	26.4%
5-10jours	36	52.9%
>10 jours	14	20.5%

3.2. Sémiologie clinique:

La symptomatologie clinique initiale chez les patients de notre série était dominée par la triade « fièvre - asthénie - signes respiratoires ».

○ Symptomatologie générale :

- Le maitre symptôme était l'asthénie avec un pourcentage de 85.3% des cas.
- La fièvre et les myalgies représentent respectivement 67.6 % et 27.9 % des cas. (Tableau2).

Tableau 17: Distribution des signes généraux par ordre de fréquence.

Signes fonctionnels	Nombre	pourcentage
Asthénie	58	85.2%
Fièvre	46	67.6%
Myalgies	19	27.9%

○ **Symptomatologie respiratoire :**

- Principalement représentée par la dyspnée avec un pourcentage de 77.9 %, suivie par la toux qui était présente chez 57.4% des cas. L'odynophagie était retrouvée chez 30.3 % des patients. (Tableau 3)

Tableau 18: Distribution des signes respiratoires par ordre de fréquence.

Signes fonctionnels	Nombre	pourcentage
Dyspnée	53	77.9%
Toux	39	57.4%
Odynophagie	20	29.4%

○ **Symptomatologie neurosensorielle :**

- Les signes neurosensoriels étaient dominés par les céphalées avec un pourcentage de 27.9 %, suivie par l'anosmie et l'agueusie qui était présente seulement chez 16.2%. (Tableau 4).

Tableau 19: Distribution des signes neurosensoriels par ordre de fréquence.

Signes fonctionnels	Nombre	pourcentage
Céphalée	19	27.9%
Anosmie et/ou agueusie	11	16.2%

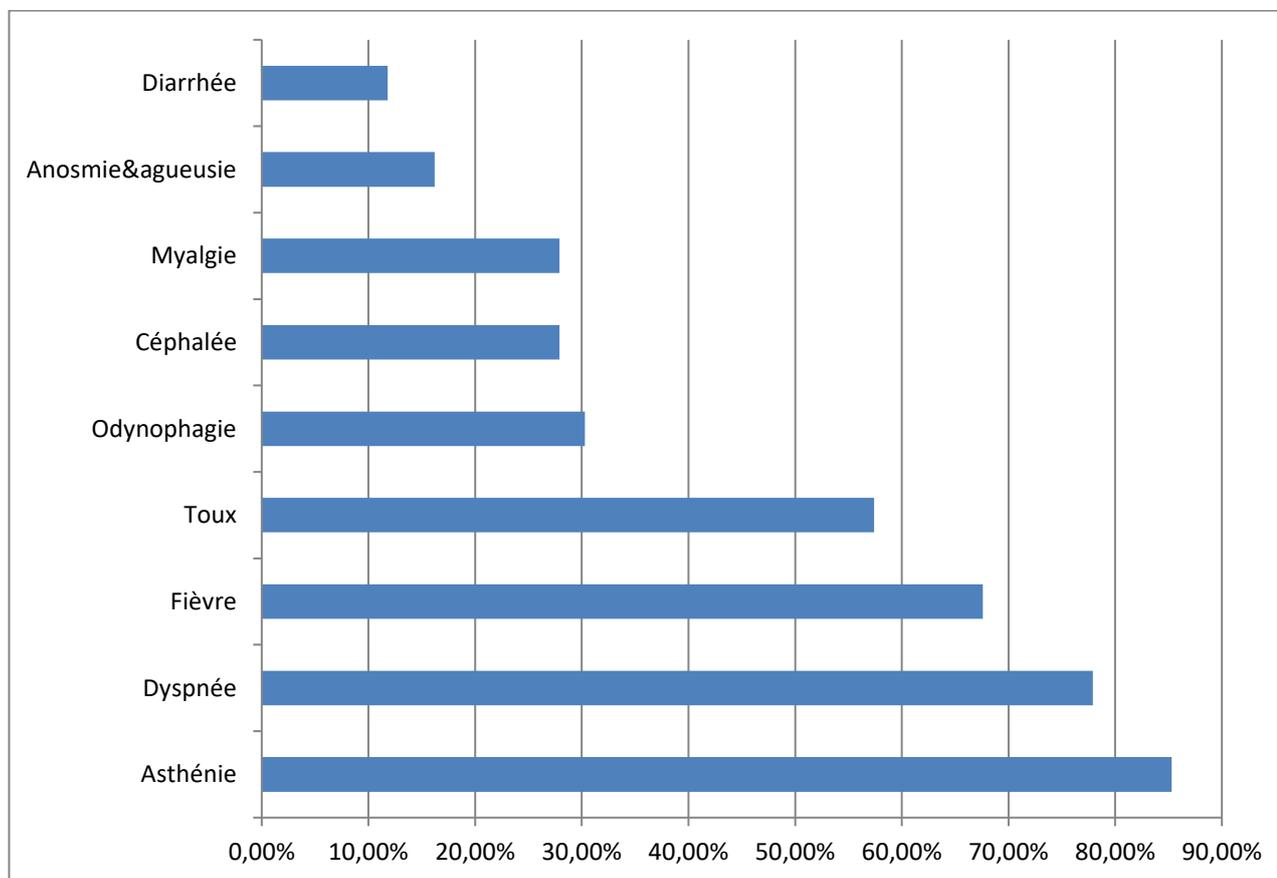
○ **Symptomatologie digestive :**

- Les signes digestifs n'étaient pas aussi fréquents que les autres signes, avec un pourcentage de 11.7% seulement.

Tableau 20: Distribution des signes digestifs.

– Signes fonctionnels	– Nombre	– pourcentage
Signes digestifs	8	11.8 %

La distribution des différents signes fonctionnels présents chez les patients symptomatiques est résumée dans la figure suivante :



Graphique 5:Diagramme en barre répartissant les signes fonctionnels chez les patients.

3.3. Paramètres vitaux à l'admission:

L'évaluation clinique à l'admission était comme suit :

Tableau 21 : médiane des paramètres vitaux des patients.

SpO2	Spo2 à l'air ambiant : 68,99 +/- 13.838 SpO2 sous 15 L d'O2 :85.29 +/-5.686
GCS	14 (11-15)
Tension artérielle	PAS : 126+/-20 mmHg PAD : 72+/-13 mmHg

Tableau 22: Résumé des caractéristiques cliniques et démographiques.

L'étude des patients de la série	No (%)
Nombre de patients	68
Age médian (IQR) :	66.18 +/- 12.846
Sexe	
masculin	47(69.1%)
Féminin	21 (30.9%)
Statut vaccinal	
Vacciné	31(45.6%)
Non vacciné	37(54.4%)
Comorbidités :	
HTA	39 (57.3%)
Diabète	31 (45.5%)
Maladie cardiovasculaire Hors HTA	18 (26.4%)
Cancer	7 (11.7%)
Insuffisance rénale chronique	5 (7.3%)
Pneumopathie chronique	5 (7.3%)
Pathologie rhumatologique	4 (5.8%)
Pathologie thyroïdienne	4 (5.8%)
Obésité morbide	2 (2.9 %)
AVC	1 (1,5%)
Signes cliniques :	
Asthénie	58 (85.3%)
Dyspnée	53 (77.9%)

Fièvre	46 (67.6%)
Toux	39 (57.4%)
Céphalée	19 (27.9%)
Myalgie	20 (30.3%)
Odynophagie	20 (30.3%)
Anosmie & Agueusie	11 (16.2%)
Diarrhée	8 (11.8%)
La durée médiane entre les signes initiaux et l'admission en réanimation :	8.92 jours

4. Données para cliniques :

4.1 Biologie :

a. RT-PCR :

La confirmation du diagnostic du COVID a été faite grâce à la RT-PCR, réalisé chez tous les patients de la série.

b. Bilan biologique à l'admission:

Un bilan biologique était réalisé à l'admission de manière systématique chez tous les malades à leur admission au service.

a.1 Hémogramme:

- La numération formule sanguine (NFS) était réalisée chez tous les patients. Le taux des leucocytes était normal chez 40 patients soit 58.8%. 28 (41.1%) patients avaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophile et un seul cas avait une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire. La leucopénie a été noté chez 4 cas soit 5.8 %.

- 59 patients soit 86.7% avaient une lymphopénie.
- Le taux des plaquettes était normal chez 61 patients (89.7%) contre 6 patients (8.8%) qui avaient une thrombocytopénie. Un taux de plaquette supérieur à 450000/ mm³ a été noté chez un seul cas (1.4%).

Tableau 23: Répartition des résultats de l'hémogramme initial.

Anomalies biologiques	Nombre	Pourcentage
Hyperleucocytose à prédominance neutrophile	28	41.1%
Leucopénie	4	5.8%
Hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire	1	1.5%
Lymphopénie	59	86.7%
Thrombocytose	1	1.5%
Thrombocytopénie	6	8.8%

b.1 Bilan de l'inflammation :

▪ **CRP ET FERRITINE :**

Tous les patients ont bénéficié d'une CRP et Ferritinémie initiale :

- La CRP initiale était élevée chez 62 patients soit 91.1%.
- le taux de ferritine était normal chez 41 patients (60.29%) et élevé chez 27 patients (39.7 %).

▪ **PROCALCITONINE :**

- Réalisée chez tous les patients de notre série dès l'admission, elle est revenue positive chez 8 patients soit 11.76 %.

Tableau 24:Répartition des résultats du bilan inflammatoire initiale.

Paramètres	Nombre de patient	Pourcentage
CRP	-Normale : 6	-Normale : 8.82 %
	-Elevé : 62	-Elevée : 91.11 %
Ferritine	-Normale : 41	-Normale : 60.29 %
	-Elevé : 27	-Elevée : 39.70 %
PROCALCITONINE	-Normale : 60	-Normale : 88.23 %
	-Elevé : 8	-Elevée : 11.76 %

c.1 Ionogramme sanguin :

L'analyse de l'ionogramme sanguin initial, réalisé chez tous les patients a permis d'objectiver que la plupart des patients avaient un ionogramme normal (normo natrémie chez 65 patients et normokaliémie chez tous les patients), un patient avait une hyponatrémie initiale sévère à 120mmol/l, deux autres cas avaient une hypernatrémie initiale à 150 mmol/L.

La fonction rénale initiale était correcte chez tous les patients hors ceux qui avaient comme antécédent une insuffisance rénale chronique.

d.1 Bilan hépatique :

Le bilan hépatique effectué à l'admission était sans anomalie chez tous les patients de notre série.

e.1 Bilan d'hémostase:

Les D-Dimères étaient réalisés initialement chez tous les patients et revenu élevés chez 47 cas soit 69.11%.

Tableau 25 : Résumé des résultats du bilan biologique à l'admission.

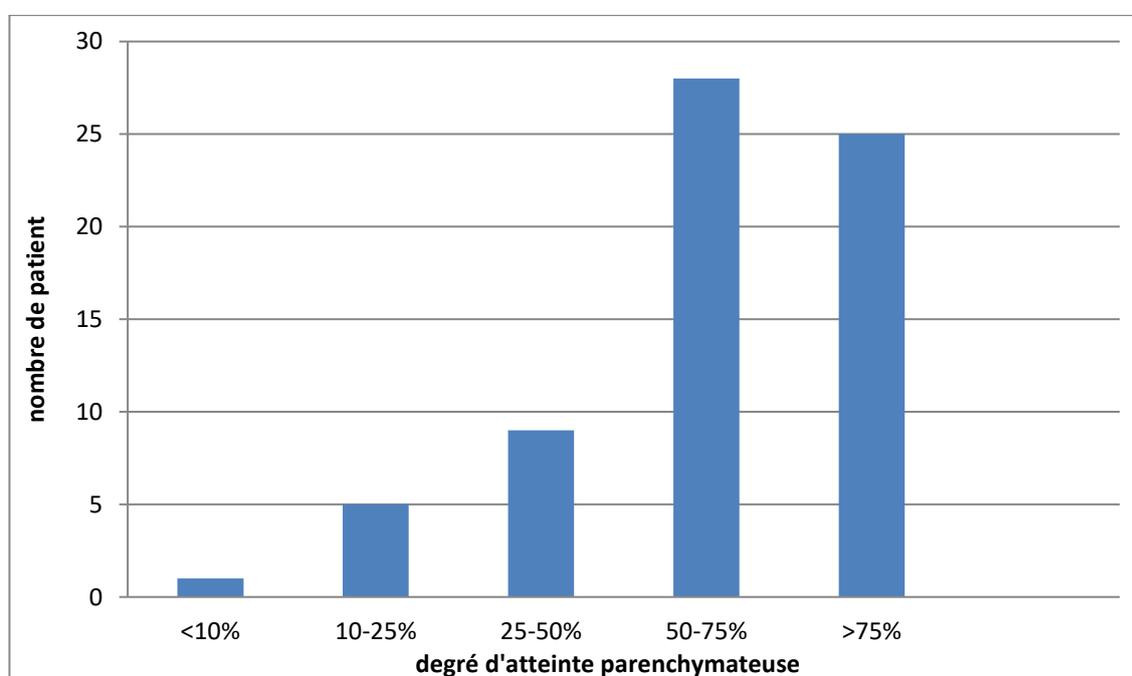
Bilans biologiques	Valeurs de référence	Nombre de patients avec un écart de valeur par rapport à la valeur de référence
Hématologique :		
Globule blanc, x 10 ³	3.8–11	33 (48.5%)
Lymphocytes, x 10 ³	1–4.8	60 (88.2%)
Plaquettes, x 10 ³	150–450	7 (10.2%)
Biochimique :		
Natrémie, mmol/L Kaliémie, mmol/L	136–145 3.5–4.6	3 (4.4%) 0 (0.0%)
Urée, mmol/L	2.5–7.5	5 (7.3%)
Créatinine, mmol/L	50–90	5 (7.3%)
ASAT, U/L	<50	0 (0.0%)
ALAT, U/L	<65	0 (0.0%)
Bilan infectieux :		
CRP, mg/L	<5	62 (91.1%)
Procalcitonine, ng/mL	<0.5	8 (11.7%)
Ferritinémie, mg/mL	30–400	27 (39.7%)
Coagulation :		
D-Dimères, ng/mL	<500	47 (69.11%)

4.2 Radiologie : Tomodensitométrie thoracique

Tous nos patients dans cette série ont bénéficié d'une imagerie par scanner thoracique (protocole COVID). La durée moyenne entre le début de symptomatologie et la réalisation de la TDM thoracique était estimée de 6.04 Jours.

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire était évaluée comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, ce qui a permis de décrire 5 stades de sévérité.

Chez les patients de notre série 1 seul patient avait une atteinte minimale avec un pourcentage d'atteinte <10%. 5 patients avaient une atteinte initiale modérée avec un pourcentage d'atteinte 10-25% pourtant 9 patients avaient une atteinte étendue 25-50%. L'atteinte sévère qui est décrite par un dommage pulmonaire de 50 à 75% du parenchyme sain, était la forme la plus fréquente, avec un nombre de 28 patients. L'atteinte critique >75% était présente chez un nombre de 25 patients.



Graphique 6: Répartition des résultats de la TDM thoracique.

5. Prise en charge :

5.1 Position :

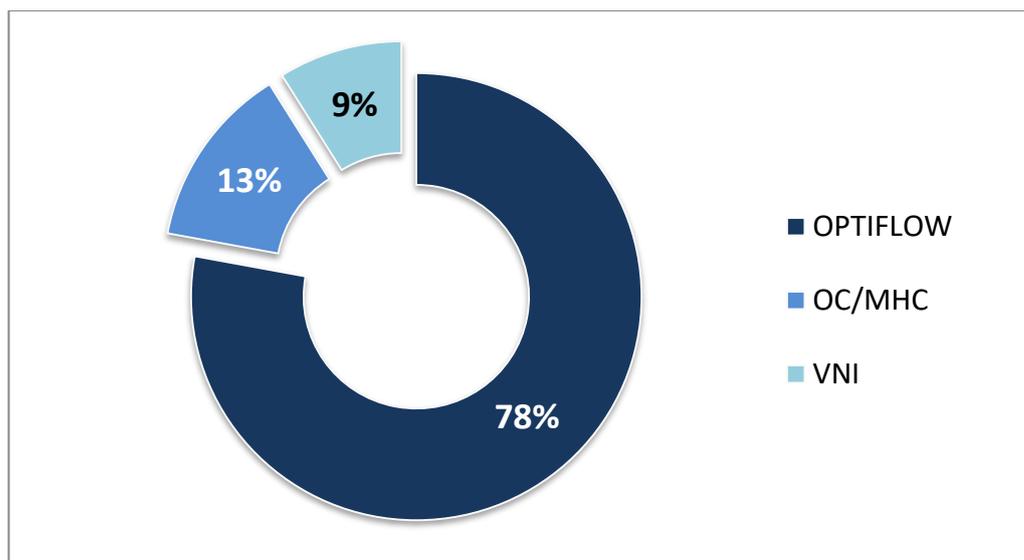
A l'admission, 79.4% des patients étaient mis en position demi-assise. 60.29% de nos patients ont été mis sous DV, à un certain temps de leur séjour, quel que soit le support ventilatoire (OC/MHC, OHD, VNI ou Ventilation invasive).

5.2 Monitoring :

Tous les patients ont bénéficié d'un monitoring standard à leur admission : surveillance de la saturation pulsée et fréquence respiratoire continu obligatoire, cardioscope et prise de pression artérielle non invasive.

5.3 L'oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie nasale à haut débit OPTIFLOW, était utilisée chez 77.9% de nos patients à leur admission, 13.2% étaient mis sous ventilation non invasive VNI et 8.9% sous masque à haute concentration (OC/MHC). Le choix de la modalité ventilatoire et de l'interface était basé sur les besoins en oxygène : soit la saturation à l'admission, l'état clinique et la tolérance de l'hypoxie. La réponse à cette oxygénothérapie : l'amélioration/l'aggravation de la saturation, l'évolution clinique dans les premières heures ; les résultats biologiques et la gravité des images scannographiques indique le succès ou l'échec du support ventilatoire (Figure11).



Graphique 7: Répartition des différents supports ventilatoires choisis de 1^{ere} lignée.

5.4 Alimentation :

L'alimentation orale libre est indiquée par principe, chez tous les patients autonomes. Cependant, l'alimentation parentérale était indiquée chez les patients sous VNI. Le recours au gavage et/ou l'alimentation parentérale était indiquée chez les patients sous ventilation mécanique.

5.5 Traitement pharmacologique :

5.5.1. Corticothérapie :

100% des patients ont été mis sous corticothérapie à base de la METHYLPREDNISOLONE injectable à la dose de 120 mg /j pendant au moins 6 jours (6 à 10 jours) puis 80mg/j pendant 5 jours ;

5.5.2. Antibiothérapie :

Une bi-antibiothérapie était administrée chez tous les patients principalement à base de la LEVOFLOXACINE (500 mg par jour pendant 5-7 jours), associée à une céphalosporine de troisième génération (2g par jour pendant 7 jours). Autres protocoles d'antibiothérapie ont été utilisés chez certains patients en raison du profil clinique, biologique et radiologique de chaque patient.

5.5.3. Anticoagulant :

Les antiagrégants plaquettaires ont été délivrés quotidiennement à base de KARDEGIC 75mg chez tous les patients durant toute la période de séjour en réanimation.

Tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant à base de la BEMIPARINE SODIQUE ou bien l'ENOXAPARINE, à dose curative pendant toute la durée de l'hospitalisation.

5.5.4. Thérapies adjuvantes :

Tous les patients de la série, ont reçus de la vitaminothérapie : vitamine C 1g/j et de la vitamine D1 à dose 25 000/semaine avec le zinc à raison d'un comprimé de 45 mg x 2 fois par jour pendant 10 jours.

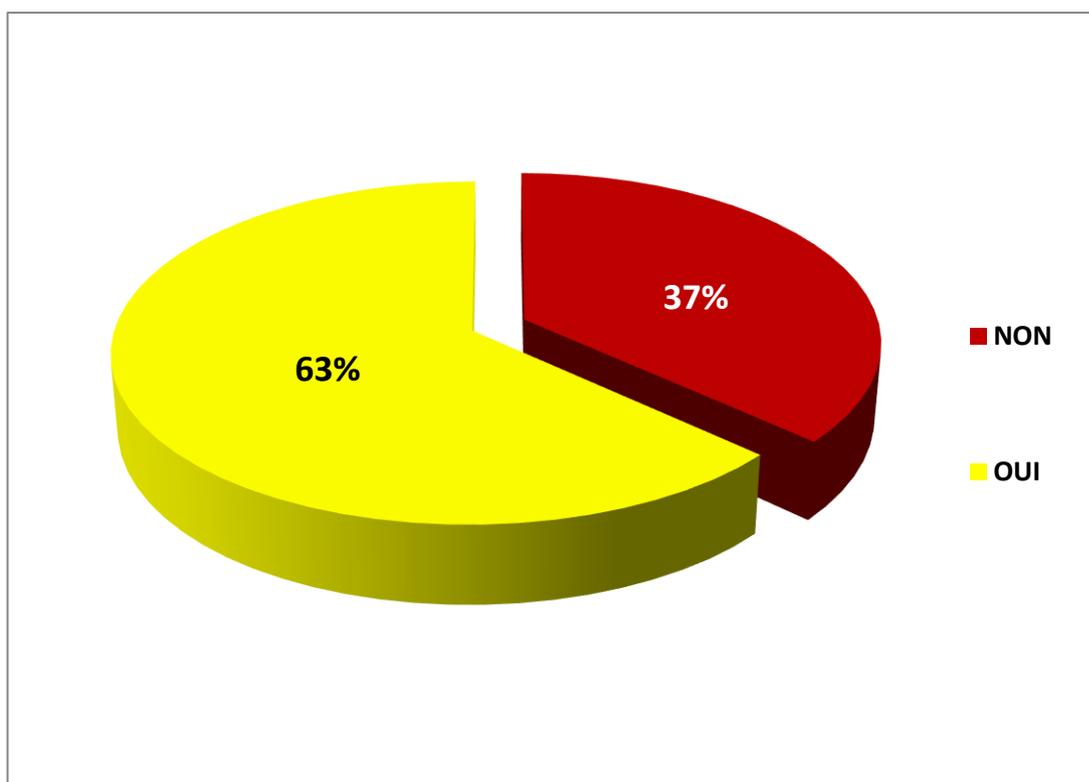
5.6 Traitement spécifique :

5.6.1 Les antirétroviraux LOPINAVIR–RITONAVIR :

Dans notre série d'étude, l'association LOPINAVIR–RITONAVIR a été administrée par voie orale dès le premier jour en réanimation, à la dose de deux comprimés chaque 12 heures pendant 5 jours, soit 400mg de LOPINAVIR et 100mg de RITONAVIR par dose.

La répartition des patients selon la prise de ce médicament est comme suit :

- 43 patients ont reçu l'ANAKINRA.
- 25 patients n'ont pas reçu l'ANAKINRA.



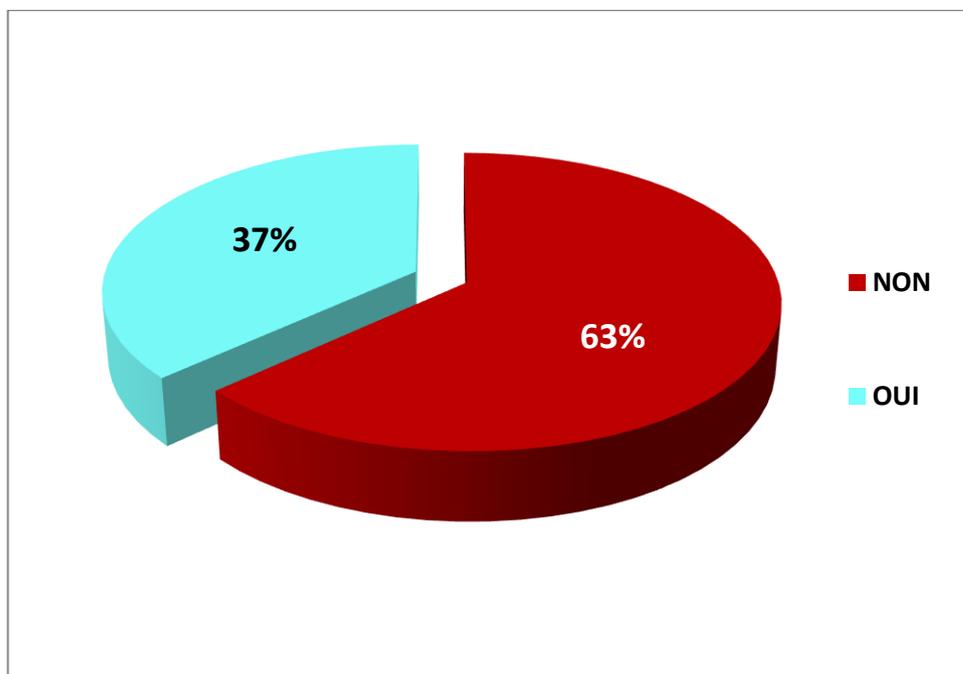
Graphique 8: Répartition des patients selon la prise du LOPINAVIR/RITONAVIR.

5.6.2 ANAKINRA :

L'inhibiteur de l'interleukine-1 utilisé au sein du service était l'ANAKINRA et a été administré par voie sous-cutanée. Le schéma thérapeutique était 1 dose chaque 12 heures pendant les trois premiers jours, puis 1 dose par jour pendant 7 jours avec un total de 10 jours de traitement.

La répartition des patients selon la prise de ce médicament est comme suit :

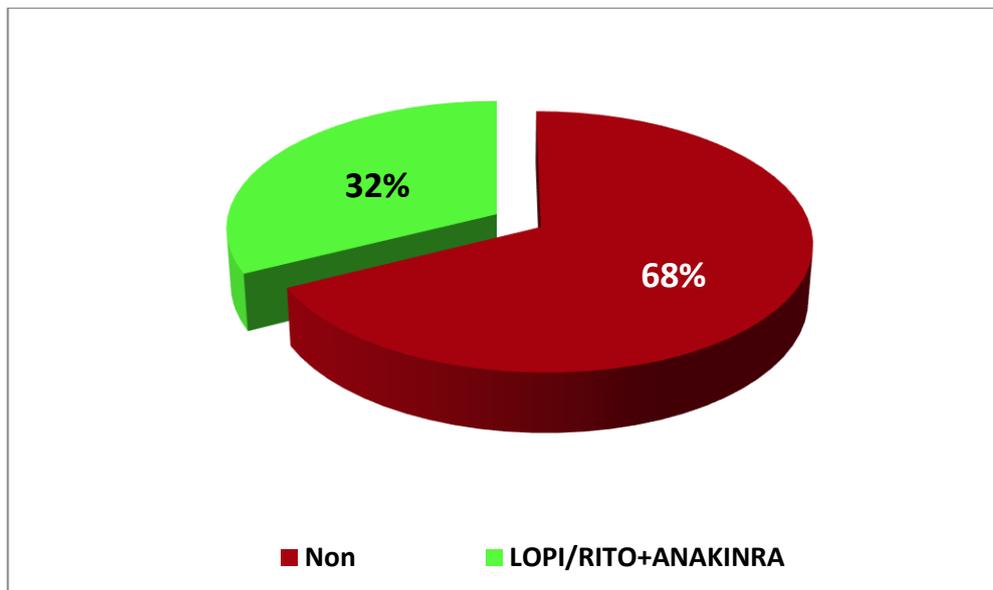
- 25 patients ont reçu l'ANAKINRA.
- 43 patients n'ont pas reçu l'ANAKINRA.



Graphique 9: Répartition des patients selon la prise de l'ANAKINRA.

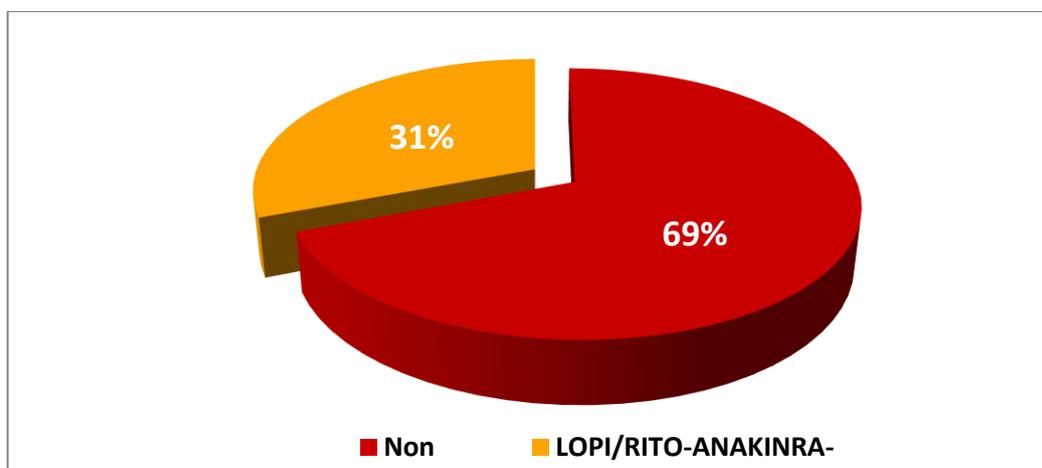
5.6.3 LOPINAVIR/RITONAVIR et ANKINRA :

Dans notre série d'étude un groupe de patient ont reçu à la fois les antirétroviraux (LOPINAVIR/RITONAVIR) et Les anti-interleukine-1(ANAKINRA), ce groupe est représenté par un pourcentage de 32.3%(Figure9)



Graphique 10:répartition des patients traités par les deux médicaments LOPI/RITO et ANAKINRA .

En revanche le groupe qui n'a reçu ni LOPI/RITO ni ANAKINRA représente 30.8%(Figure10)



Graphique 11:Répartition des patients qui n'ont reçu ni ANAKINRA ni LOPI/RITO.

6. Surveillance du traitement :

6.1 Surveillance de l'efficacité:

Le jugement de l'efficacité du traitement est basé sur l'amélioration des fonctions vitales. En outre tous Les patients hospitalisés ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique rapprochée des fonctions vitales. Si besoin, une assistance de ces fonctions vitales peut être mise en place afin de permettre si possible la survie du patient.

6.2 Surveillance de la tolérance:

La tolérance au traitement était évaluée sur le plan clinique et biologique chez tous les patients. L'ECG de contrôle n'était pas effectué chez tous les patients.

Dans notre série d'études, aucun effet secondaire grave associé aux antirétroviraux ou aux anti-interleukine-1 n'a été noté tout au long du séjour en réanimation.

7. Evolution des patients :

7.1 Durée de séjour en réanimation :

La durée moyenne du séjour en réanimation était de 8 jours 3 heures (+/- 5 jours 8 heures), quel que soit l'évolution. La durée minimale était 72 heures, et le plus long séjour était de 25 jours.

7.2 Décès-survie :

Dans notre étude, 14 patients soit 20.5% ont bien évolué avec décision de transfert vers un service médical pour surveillance et pour sevrage de l'oxygène ou sortie à domicile. Nous avons marqué 54 décès lié au COVID-19 soit 79.5%. 18.5% de ces patients étaient intubé après échec des autres moyens d'oxygénothérapie.

II. Etude analytique : Comparaison entre patients vivants et décédés :

1. Analyse univariée :

1.1 Caractéristiques sociodémographiques :

**Tableau 26: Répartition caractéristiques démographiques des patients en fonction de
l'évolution finale.**

Variable	Décès (n1=53)	Vivants (n2=15)	Tous N=68	P value
Caractéristiques sociodémographiques				
Age moyen :	67.13 +/-13,296	62.50 +/-10,552	66.18 +/-12,846	0.232
Age	<50	13 (24.1%)	1 (7.1%)	0.310
	50-60	8 (14.8%)	3 (21.4%)	
	60-70	21 (38.9%)	4 (28.6%)	
	70-80	8 (14.8%)	5 (35.7%)	
	>80	4 (7.4%)	1 (7.1%)	
Sexe	Féminin	15 (27.8%)	6 (42.99%)	0.336
	Masculin	39 (72.2%)	8 (57.1%)	
vacciné	Oui	19 (35.2%)	12 (85.7%)	<0.001
	Non	35 (64.8%)	2 (14.3%)	

L'analyse univariée objective que la non vaccination est significativement lié à une mortalité élevée ($p < 0.001$).

1.2 Comorbidités des patients:

63.2% de la population étudiée présente un score de CHARLSON sup à 3 soit 59% ou moins de chance de 10 ans de survie.

Tableau 27: Répartition des comorbidités des patients en fonction du pronostic .

Variable	Décès n=54	Vivant n=14	Tous N=68	Valeur p
Variable : Terrain et comorbidités				
HTA	35 64.8%	4 28.5%	39 57.3%	0.014
Diabète	28 51.8%	3 21.4%	31 45.5%	0.041
Maladie cardiovasculaire	15 27.0%	3 21.4%	18 26.4%	0.031
Cancer	6 11.1%	2 14.28%	7 11.7%	0.656
Insuffisance rénale chronique	4 7.4%	1 7.1%	5 7.3%	0.973
Pneumopathie chronique	4 7.4%	1 7.1%	5 7.3%	0.973
Pathologie rhumatologique	3 5.6%	1 7.1%	4 5.8%	0.822
Pathologie thyroïdienne	2 3.7%	2 14.3%	4 5.9%	0.185
Obésité morbide	11.9%	17.1%	22.9%	0.372
AVC	11.9%	00.0%	11.5%	0.605

Les premiers facteurs de comorbidité dans notre étude étaient : le diabète et l'HTA.

Dans notre série : L'HTA le diabète et la cardiopathie présentent des facteurs de comorbidité significativement lié à la mortalité ($p < 0.05$). (Tableau 12).

1.3 Symptomatologie initiale :

Tableau 28: Répartition des signes cliniques fonctionnels initiaux en fonction de l'évolution finale.

Variable	Décès	Vivant	Total	Valeur p
Variable : signes fonctionnels initiaux				
Asthénie	45 83.3%	13 92.9%	58 85.3%	0.453
Dyspnée	41 75.9%	12 85.7%	53 77.9%	0.503
Fièvre	37 68.5%	9 64.3%	46 67.6%	0.758
Toux	30 55.6%	9 64.3%	39 57.4%	0.763
Céphalée	18 33.3%	1 7.1%	19 27.9%	0.032
Myalgie	17 32.7%	3 21.4%	20 30.3%	0.319
Odynophagie	17 32.7%	3 21.4%	20 30.3%	0.416
Anosmie & Agueusie	7 13.0%	4 28.6%	11 16.2%	0.219
Signes digestifs	6 11.1%	2 14.3%	8 11.8%	0665

1.4 Paramètres clinique et paraclinique initiaux (à t0) :

Tableau 29: Répartition des résultats des examens paracliniques réalisés à l'admission en fonction de l'évolution finale.

Variable	Décès n=54	Vivant n=14	Total N=68	Valeur p
Variable : médiane SpO2				
SpO2 à l'air ambient à t0	70.39 +/-12.056	63.57 +/-18.830	68.99 +/-13.838	0.001
SpO2 sous 15L D'O2	85.06 +/-5.239	86.21 +/-7.319	85.29 +/-5.686	0.501
Variable : médiane du bilan biologique à t0				
GB à t0	10264.13 +/-4068.98	7575.71 +/-2506.71	9706.75 +/-3909.35	0.23
LYMP à t0	955.77 +/-1646.19	735.71 +/-511.15	910.47 +/-1484.10	<0.0001
CRP à t0	186.19 +/-108.250	125.07 +/-73.15	173.60 +/-104.53	0.003
D-Dimères à t0	3616.52 +/-4474.79	1243.79 +/-1043.576	3128.01 +/-4121.31	<0.0001
FERRITINEMIE à t0	943.69 +/-707.07	1478.43 +/-802.66	1053.78 +/-753.62	0.029
PROCALCITONINE à t0	0.83 +/-1.109	0.1 +/-0.072	0.71 +/-1.048	0.55
Variable : Médiane degré d'atteinte sur la TDM				
Degré parenchymateuse %	61.20 +/-20.625	64.29 +/-13.281	61.84 +/-19.295	0.02

1.4.1. Clinique :

Dans la population étudiée, une SpO2 initiale à l'air ambiant effondrée au-dessous de 70% est significativement liée à une mortalité plus élevée ($P=0.001 < 0.05$).

1.4.2. Paraclinique :

a. Biologie :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique complet à l'admission avec contrôle dans 48 heures, les contrôles biologiques par la suite étaient en fonction des résultats initiaux, l'évolution clinique et la réponse aux traitements.

Dans notre série d'étude une CRP élevée, une lymphopénie, une FERRITINEMIE élevée et des D-dimères élevés à l'admission, sont des facteurs significativement liés à une mortalité plus élevée ($P < 0.05$).

b. Imagerie :

Tous les patients ont bénéficié d'une TDM thoracique selon le protocole COVID. L'étendue des lésions était estimée selon le système CORADS.

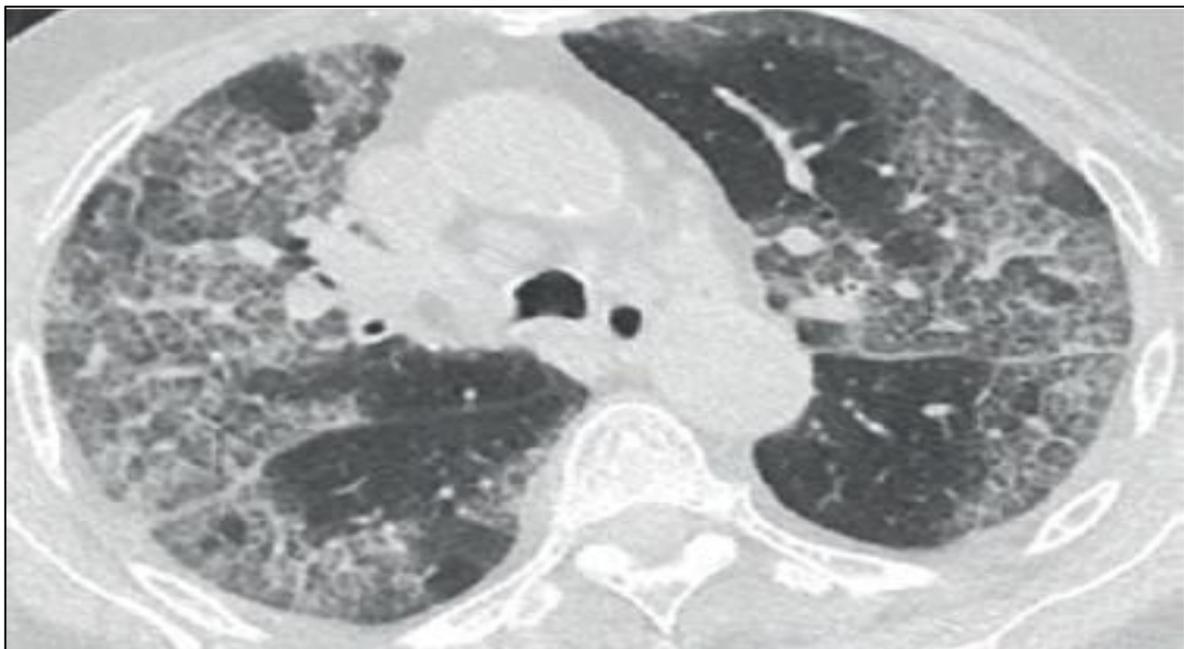
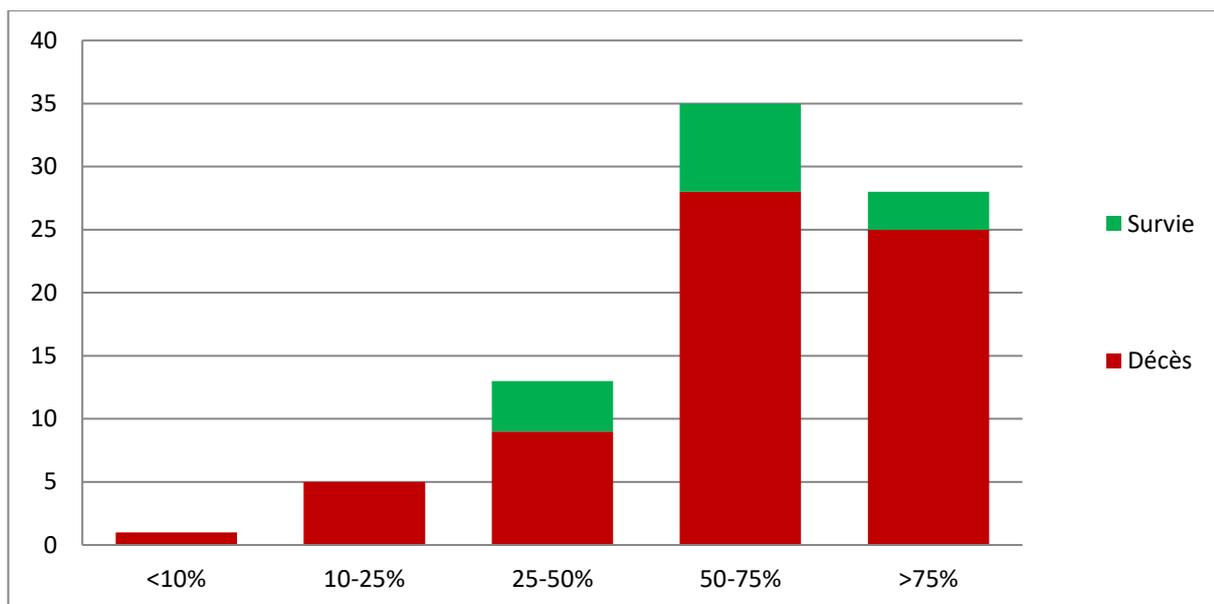


Illustration 3: Image typique de "CRAZY PAVING" avec atteinte pulmonaire sévère.



Graphique 1: Répartition du degré d'extension des lésions parenchymateuses en fonction du pronostic.

Il n'y a pas de concordance entre la gravité radiologique et l'évolution du patient

1.5 Paramètres biologiques à j7 d'évolution :

Tableau 30: Répartition des résultats du bilan biologique réalisé à j7 d'évolution en fonction du pronostic

Variable : médiante	Décès n=54	Vivant n=14	Total N=68	Valeur P
GB	13709.25 +/-9269.75	10565.00 +/-4208.84	13061.91 +/-8546.94	0.017
LYMP	548.37 +/-300.88	735.00 +/-304.88	586.49 +/-311.15	0.003
CRP	127.06 +/-97.85	45.36 +/-35.98	110.24 +/-94.53	0.024

L'aggravation rapide de la CRP était plus marquée chez la population « non survivant » et constituait un signe de mauvais pronostic : 77.7 % des patients décédés ont présenté une CRP > 100.

Une lymphopénie persistante à j7 est significativement liée à un taux de mortalité plus élevé ($p=0.003<0.05$).

1.6 Prise en charge :

Tableau 31: Répartition des patients selon le traitement reçu en fonction de l'évolution finale

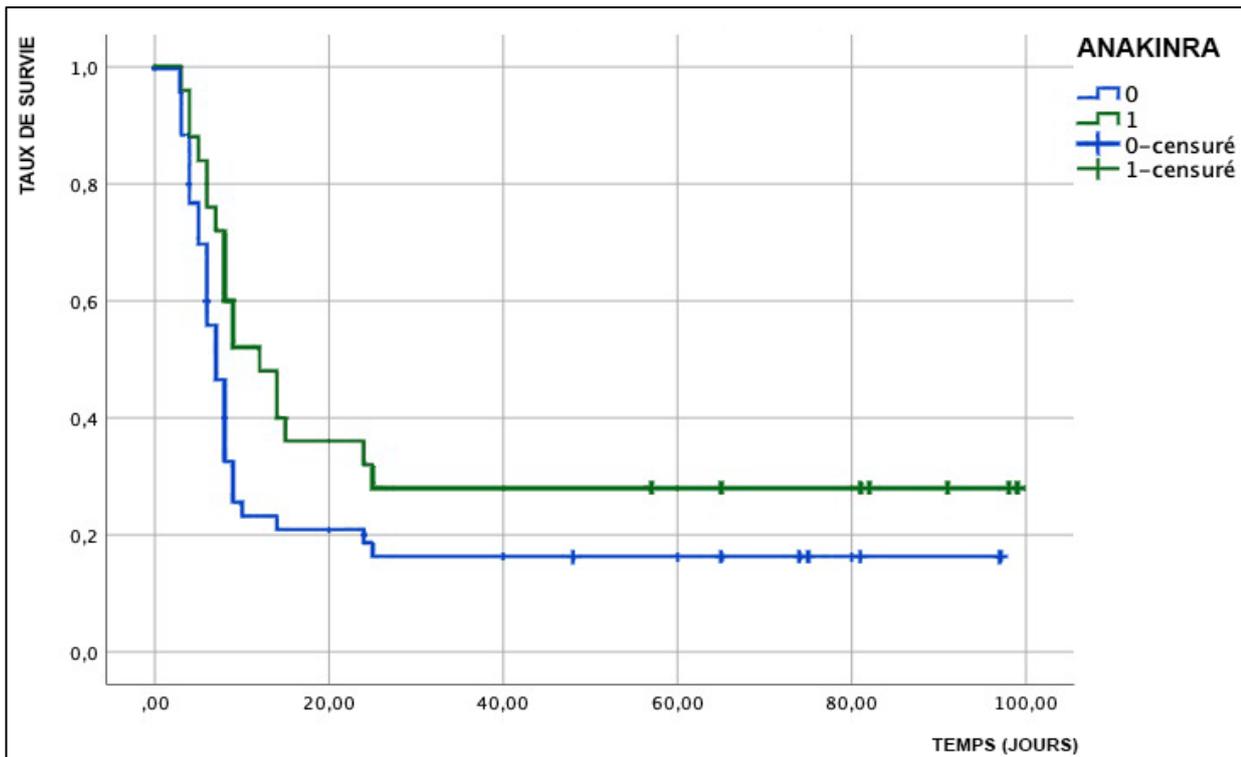
Variable	Décès N=54	vivant N=14	Total N=68	Valeur P
Variable : LOPI/RITO				
Oui	34 63.0%	9 64.3%	43 63.2%	0.927
Non	20 37.0	5 35.7%	25 36.8%	
Variable : KINERET				
Oui	18 33.3%	7 50.0%	25 36.8%	0.352
Non	36 66.7%	7 50.0%	43 63.2%	
Variable : LOPI/RITO et ANAKNIRA				
Oui	15 27.8%	7 50.0%	22 32.4%	0.118
Non	39 72.2%	7 50.0%	46 67.6%	
Variable : Ni LOPI/RITO Ni ANAKNIRA				
Oui	17 31.5%	5 35.7%	22 32.3%	0.767
Non	37 68.5%	9 64.2%	46 67.7%	

.

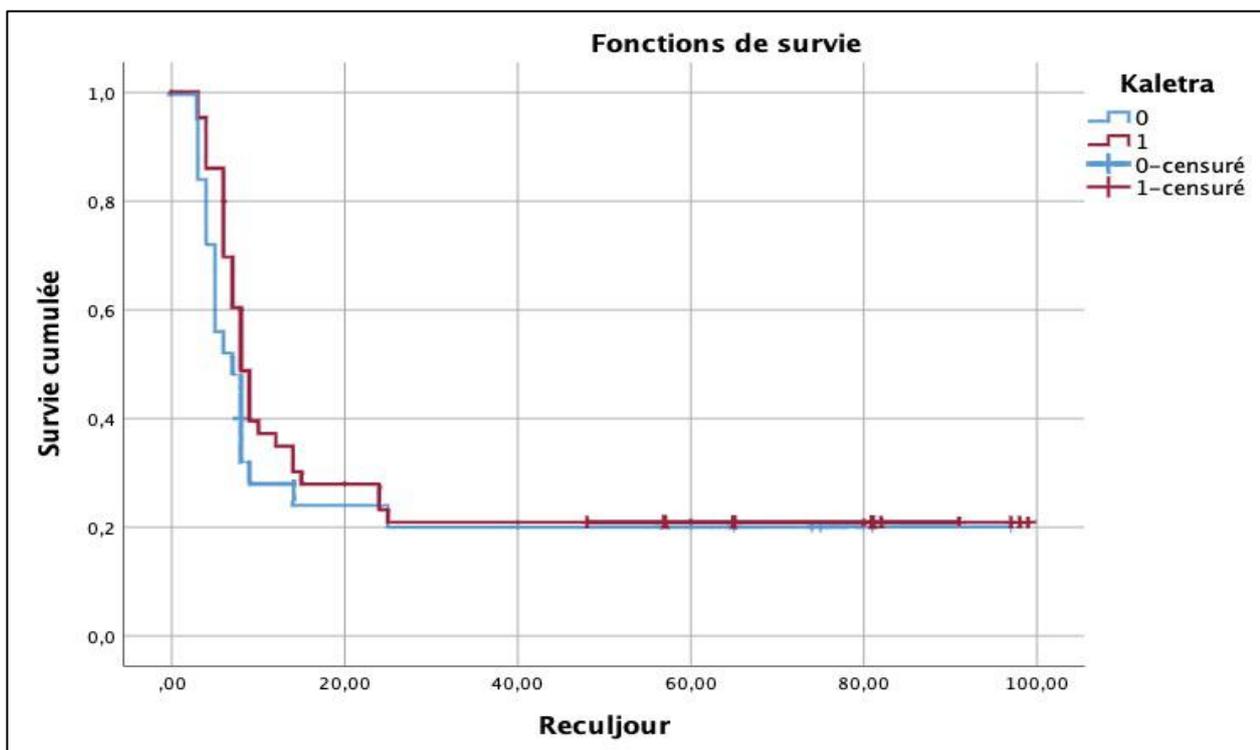
2. Analyse multivariée (Régression logistique binaire):

Variable	ORA	Valeur P	IC à 95%
VACCI NON	1.001		
VACCINE		0.006	0.005-0.415
N VACCINE	0.044		
HTA	1.002	0.63	1.001-1.003
DIABETE	1.042	0.47	1.008-1.055
CARDIOPATHIE	1.033	0.39	1.021-1.042
SATURATION INITIALE A L'AIR AMBIANT	1.065	0.42	1.002-1.132
GB A T0	1.0001	0.29	1.000-1.001
CRP A T0	1.035	0.12	1.012-1.047
D-DIMERES	1.004	0.32	1.001-1.004
FERRITINEMIE	1.069	0.39	1.053-1.071
GB T1/2	1.083	0.18	1.013-1.122
CRP A T1/2	1.027	0.12	1.006-1.048
LYMP A T1/2	1.069	0.22	1.062-1.078

Aucun facteur n'a été significativement corrélé à la mortalité en analyse multivariée sauf pour la vaccination. (p=0.006)



Graphique 2: Estimation de courbe de survie selon la méthode de KAPLAN MEIER en fonction de L'ANAKINRA.



Graphique 3: Estimation de courbe de survie selon la méthode de KAPLAN MEIER en fonction du LOPI/RITO.



DISCUSSION



I. GENERALITES SUR SARS-COV2 :

1. HISTOIRE DES CORONAVIRUS :

Le premier coronavirus découvert en 1930, est un virus animal, responsable chez les volailles d'une maladie respiratoire aiguë très contagieuse. Son nom : virus de la bronchite infectieuse aviaire. La découverte du premier coronavirus humain (HCoV) remonte à 1965, Les chercheurs britanniques DAVID TYRRELL et MALCOLM BYNOE isolent une souche virale à partir des prélèvements respiratoires d'un écolier présentant un rhume banal. Le 16 novembre 1968, le terme « coronavirus » fait officiellement son apparition dans la revue Nature. Ce nouveau groupe de virus est défini à partir de critères essentiellement morphologiques. [1-2]

Il faudra attendre 2003 et l'identification d'un coronavirus (SARS-CoV) comme agent infectieux responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (*SARS* en anglais pour Severe Acute Respiratory Syndrome) pour que les coronavirus suscitent à nouveau l'intérêt de la communauté médicale et scientifique. L'épidémie de SRAS a sévi de novembre 2002 à juillet 2003 et a touché 29 pays (Asie, Europe, Amérique du Nord et du Sud). Au total, 8 098 individus ont été infectés par le SARS-CoV et 774 en sont morts.[3-4-5]

En septembre 2012, un nouveau coronavirus humain, le MERS-CoV, émerge au Moyen-Orient, soit dix ans après le SARS-CoV. Tout commence par la survenue en juin 2012 d'un cas d'infection respiratoire sévère en Arabie saoudite. La transmission du MERS-CoV se poursuit toujours aujourd'hui à faible ampleur. Fin janvier 2020, on comptait 2 519 cas confirmés de MERS, dont 866 morts, ce qui représente un taux de létalité d'environ 35 %.

Le 7 janvier 2020, les autorités chinoises isolent un nouveau type de coronavirus : le SARS-CoV-2 (deuxième coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère) Le 30 janvier, l'OMS déclare que l'épidémie constitue une urgence de santé publique de portée internationale , par la suite l'OMS nomme officiellement la maladie : « maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) ». Le virus est lui nommé : « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) ».[5-6]

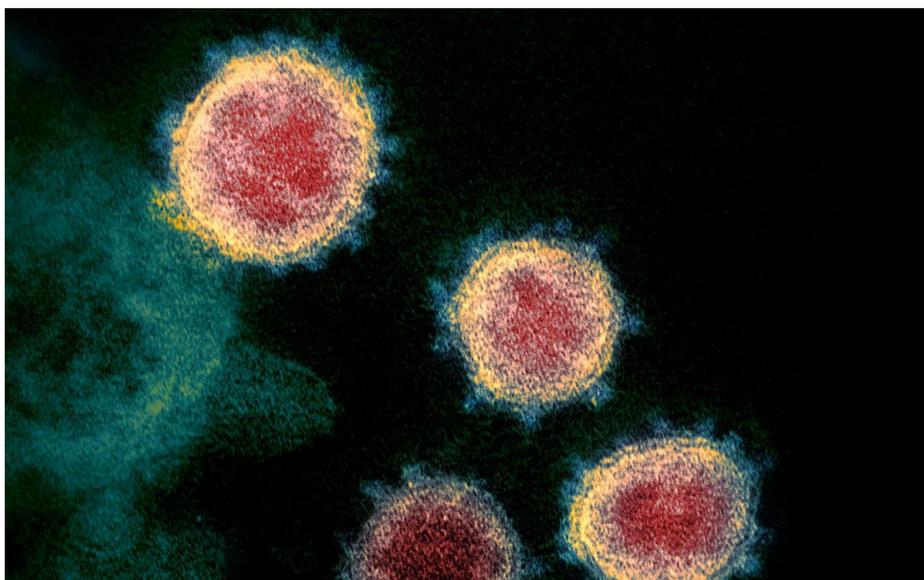


Illustration 4: SARS-COV2 en M.E [171]

2. Origine du SARS-COV2 :

L'origine animale du virus est certaine, il s'agit sans aucun doute d'une anthroozoonose. 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, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie). Cependant, les lieux de vie des chauves-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. [7-8-9]

Dans le cas du SARS-CoV-2, 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). 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. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin, 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. [8-9-10-11-12]

Une étude américaine publiée le 01/07/2020, dans la revue scientifique de SCIENCES ADVANCES (AAAS), a comparé des génomes de coronavirus de chauves-souris et de pangolins, afin de déterminer l'origine exacte du SARS-COV2, L'étude a conclu après la comparaison bio-informatique des génomes de coronavirus de chauve-souris et de pangolins disponible sur les bases de données publiques avec ceux des trois coronavirus : SARS-CoV, SARS-CoV-2 et le MERS-CoV. Selon celle-ci, le virus du SARS-COV2 est une mosaïque de plusieurs coronavirus de chauve-souris et de pangolin et sera l'issu de plusieurs événements de recombinaison.

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. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits. [13-14]

3. Génome et structure du SARS-COV2 :

3.1. Génome :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé, dont le génome code pour 15 gènes, Les deux tiers de ce génome codent pour un vaste gène réplicase qui présente des homologies de séquence avec diverses protéines (protéases, ARN polymérase dépendante de l'ARN, facteur de croissance et protéine à doigt de zinc) qui sont produites par coupure protéolytique du produit de traduction primaire. Le reste du génome codent pour les protéines de structures, dont quatre glycoprotéines membranaires : une protéine de surface (protéine Spike ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte. [15-16]

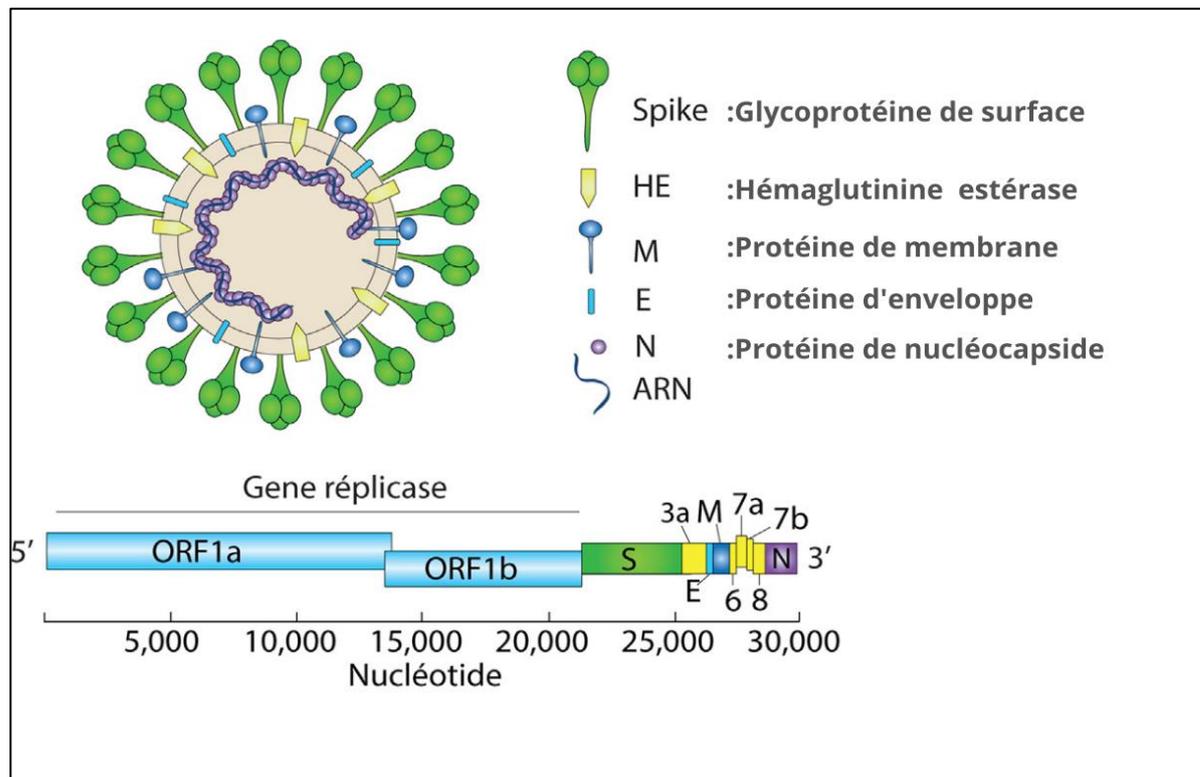


Figure 16: génome et Structure du SARSCOV-2

3.2. Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface.

La protéine N est une nucléoprotéine s'associe à l'ARN pour former la nucléocapside. La protéine S, (comme pour la protéine E), est une protéine de l'enveloppe, glycoprotéine de grande taille, qui forme des extensions (spicules) à la surface de la particule virale et est responsable de l'attachement à la cellule hôte et de la fusion membranaire lors de l'infection, ainsi que de l'induction d'anticorps neutralisants. La protéine M est la protéine majoritaire de la capsid, mais elle est également insérée dans l'enveloppe où elle interagit avec la protéine S, et présente au niveau de la nucléocapside où elle interagit avec la protéine N. [17]

4. VOIES DE TRANSMISSIONS :

4.1. Gouttelettes :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale [18], il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [18].

4.2. Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [19] et le sang des patients infectés [19-21]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [20] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [22], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [23]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [21].

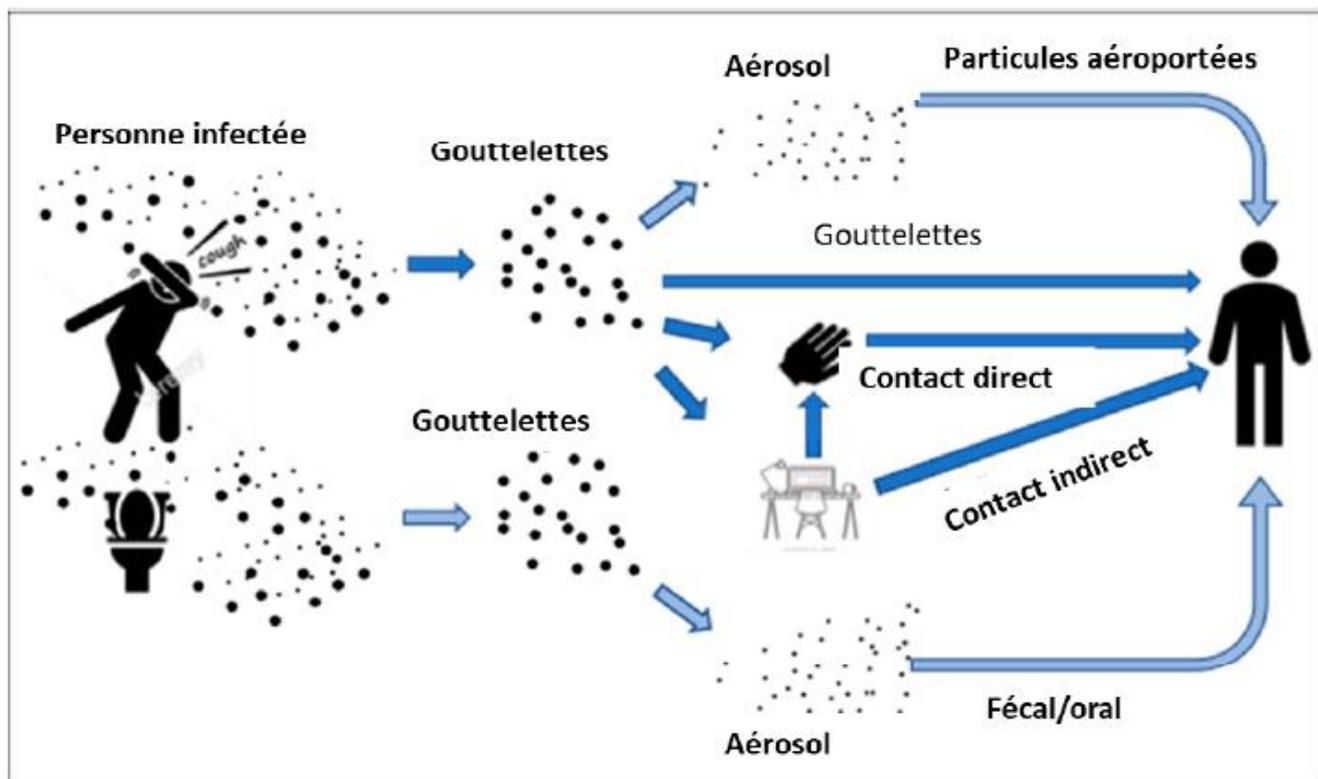


Figure 17: Voies de transmission du SARSCOV-2.

II. Cycle viral et stratégie thérapeutiques :

1. CYCLE VIRAL DU SARS-COV2 :

Les protéines virales de spicule, encore appelées protéines S et plus connues sous le nom de protéines Spike, forment des protubérances à la surface du SARS-CoV-2 et constituent la porte d'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules humaines. [28-30] Cette protéine Spike est formée de deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 comprend deux régions particulières : un « domaine de liaison au récepteur », ou RBD, qui se fixe spécifiquement aux récepteurs ACE2 présents à la surface des cellules hôtes via son « motif de liaison au récepteur » (RBM), et un « domaine amino-terminal » ou NTD. La sous-unité S2 de Spike participe à la fusion de la membrane de la particule virale avec l'enveloppe de la cellule. [16,28].

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, et doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier, pour le SARS-COV2 la pénétration intracellulaire débute par la fixation de la protéine (S) de surface sur le récepteur cellulaire ACE2 (récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2). Suite à cette fixation, le spicule virale (S), est coupée en deux parties par des protéases de la cellule hôte. Cet événement moléculaire est nécessaire pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de S appelée « peptide de fusion » situé sur la sous unité S2, qui s'insère dans la membrane cellulaire. S'ensuit un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront.

Parmi ces protéases, la molécule TMPRSS2 qui est présente à la surface de la cellule permet la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte. Le virus peut également entrer par « endocytose ». La voie de pénétration endosomale est dépendante des clathrines et considérée comme un processus

sensible au pH, dans lequel les virions endocytés subissent une étape d'activation médiée par un pH endosomal acide, conduisant à la fusion des membranes virale et endosomale, libérant ainsi le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. Des études ont montré que le virus du SRAS-CoV2 pénètre dans la membrane cellulaire par endocytose pH-dépendante en utilisant la protéase endosomale cathepsine L. [24-25-26]

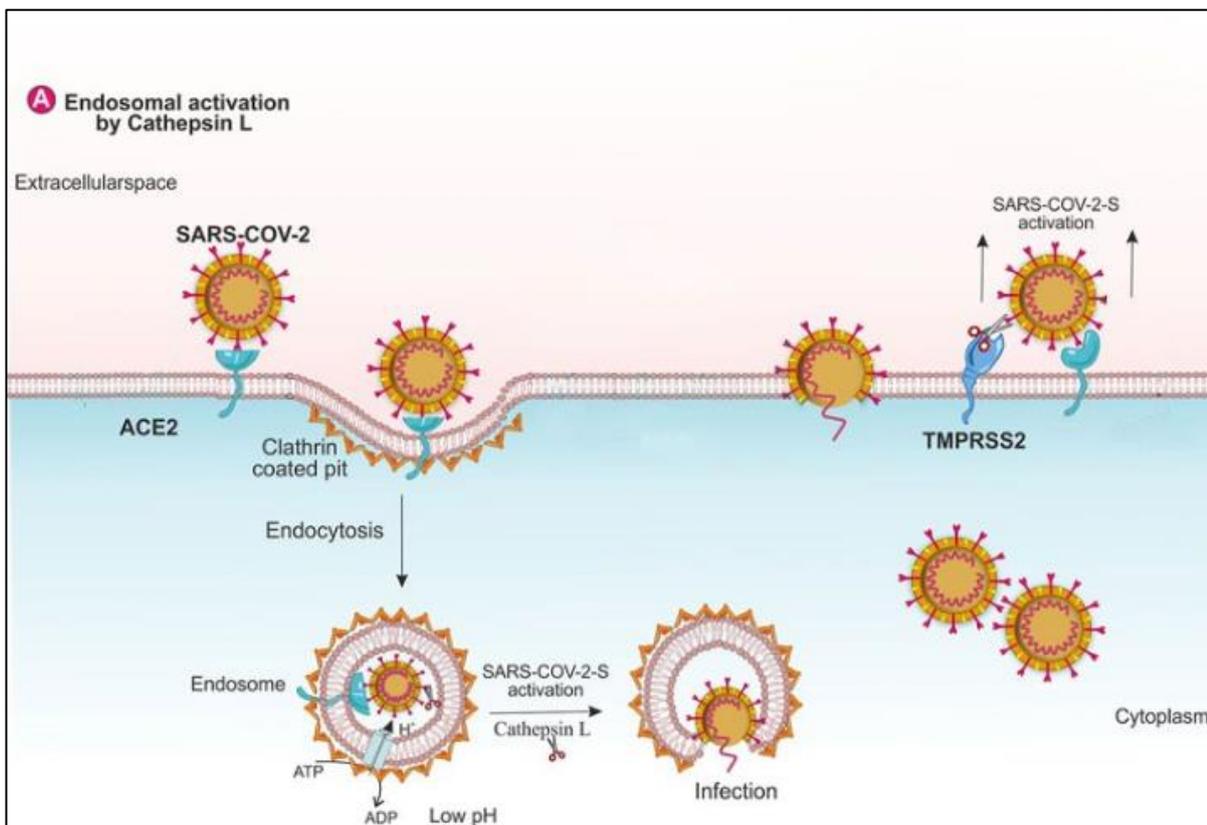


Figure 18: Voies de pénétration du SARSCOV-2.

Le virus est alors internalisé et libère son matériel génétique dans le cytoplasme. L'ARN viral est immédiatement traduit par la machinerie cellulaire en une longue chaîne protéique, qui est ensuite découpée par protéolyse pour former des protéines virales nécessaires pour la synthèse de nouvelles copies du génome du virus et d'ARNm permettant eux-mêmes la synthèse des protéines de structure du virus. Une fois ces composants synthétisés, ils s'auto-assemblent pour former des nouveaux virions, qui seront libérés par exocytose et aller infecter de nouvelles cellules en déclenchant une réaction immunitaire et inflammatoire importante. [25-26-27]

De façon intéressante, le SRAS-CoV-2 peut également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour pénétrer dans des cellules qui n'expriment pas l'ACE2, comme cela a été démontré sur les cellules T in vitro. [27]

La connaissance du cycle du virus permet de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles.

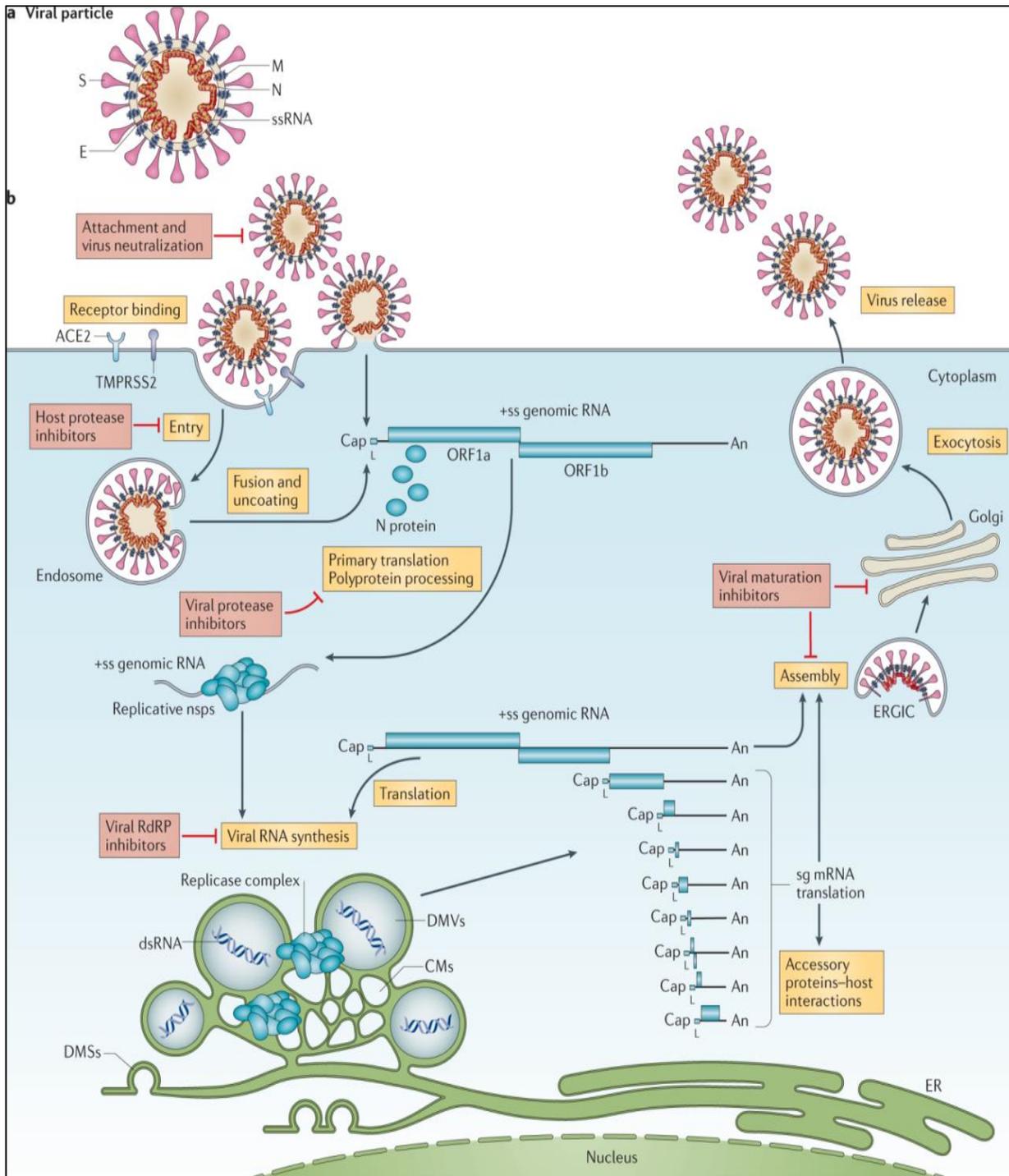


Figure 19: Cycle de réplication du SARS-COV-2.

2. Stratégies thérapeutiques antivirales contre le SARS-CoV-2:

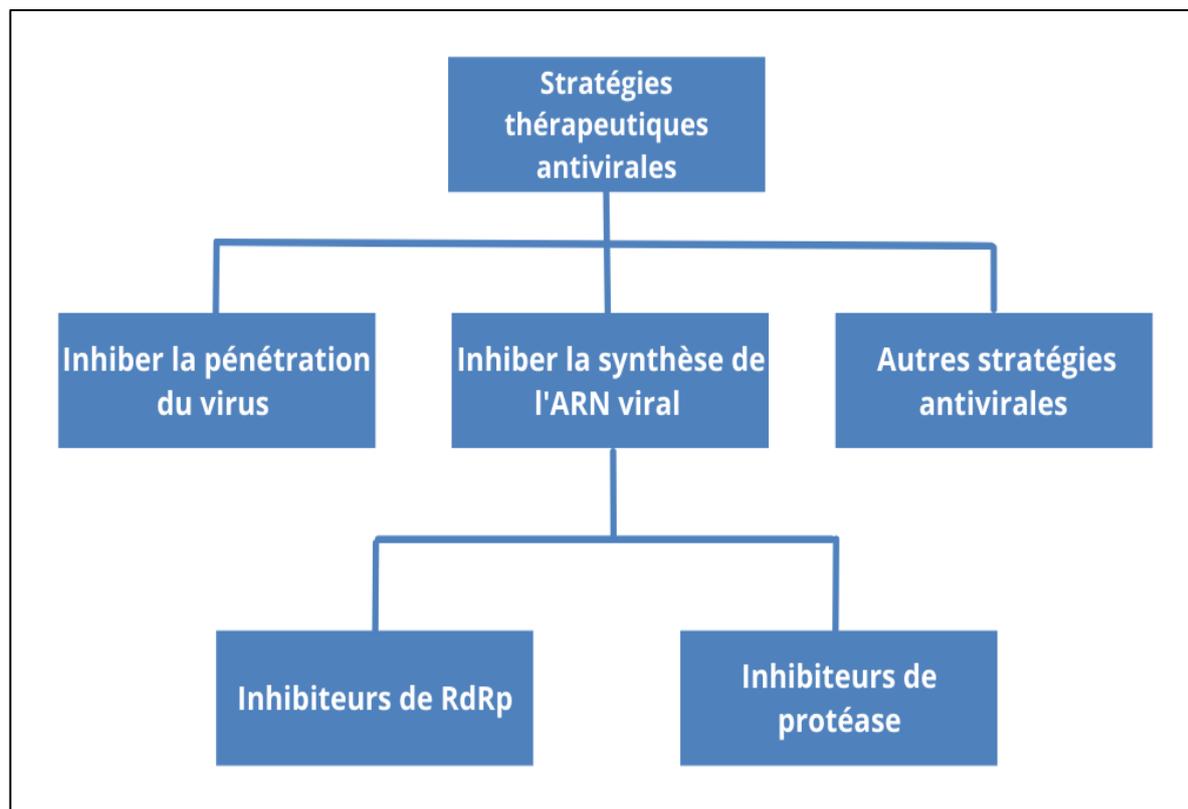


Figure 20:Stratégies thérapeutiques antivirales contre le SARSCOV-2.

2.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

Cette stratégie a comme objectif de s'opposer à la pénétration du virus dans la cellule en agissant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus sur son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire :

- **CAMOSTATE** : Le Camostate est un inhibiteur de protéase à sérine utilisé, sous la forme de camostate mésilate, pour le traitement de différentes pathologies comme certains cancers ou la fibrose dans les maladies du rein.

Le SARS-CoV-2 exploite la protéine du récepteur d'entrée cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE-2), pour accéder aux cellules humaines et les infecter. L'interaction entre ACE-2 et la protéine de pointe n'est pas dans le site actif. Ce processus nécessite la sérine-protéase TMPRSS2. Le camostate mésilate est un puissant inhibiteur de la sérine-protéase. Grâce à la recherche sur le coronavirus

SARS-CoV-2 et son mécanisme d'entrée cellulaire, étroitement lié, il a été démontré que l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 peut être bloquée par le camostatate mésilate. [29].

UMIFENOVIR : c'est un médicament antiviral à large spectre qui est approuvé comme inhibiteur de la fusion membranaire en Russie et en Chine pour la prophylaxie et le traitement de la grippe. Les directives chinoises le recommandent pour COVID-19, et selon un communiqué de presse chinois, il est capable d'inhiber la réplication du SARS-CoV-2 à de faibles concentrations.[32-33]

Chloroquine et hydroxychloroquine : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2 [34,35]. Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus [36]. Par ailleurs, des données in vitro suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 [37]. En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension [38-39]. Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'oseltamivir [40].

Chlorpromazine: est un neuroleptique découvert en 1951, classé comme

antipsychotique de 1^{re} génération. En France, un service hospitalier spécialisé en psychiatrie a constaté que les soignants étaient plus contaminés par la covid-19 que les malades qui étaient souvent traités par la chlorpromazine. Cette molécule s'est avérée, lors de travaux conduits par *l'Institut Pasteur*, freiner la duplication virale in Vitro du SARS-CoV-2 tant sur des cellules animales qu'humaines, et semble diminuer la sévérité des symptômes chez certains patients à risque. Au niveau des mécanismes cellulaires, la chlorpromazine affecte l'endocytose dépendante des clathrines grâce à une interaction avec la dynamine, ce qui empêche l'entrée et l'excrétion des virus par les cellules. Ces mécanismes d'endocytose dépendante des clathrines sont indispensables aux coronavirus. [41]

Nicotine : la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine. L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARSCoV-2, la nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie [42]. Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine ne sont démontré in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2.

2.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2 :

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1 [43] et le SARS-CoV-2 [44]. En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et

des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité [43]. Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale [45]. Un autre traitement anti-protéase du VIH, le darunavir, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable in vitro [46].

2.3. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral :

SARS-CoV-2 est un bêta-coronavirus à ARN simple brin. Les cibles potentielles sont certaines protéines non structurales telles que la protéase, l'ARN polymérase et l'hélicase, mais également des protéines accessoires. Les coronavirus n'utilisent pas de transcriptase inverse. Il n'y a au total que 82% d'identité génétique entre le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2. Cependant, l'homologie génétique étonnamment élevée pour l'une des enzymes clés, l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) atteignant environ 96% (Morse 2020), suggère que les substances actives contre le SRAS-CoV peuvent également l'être contre le SRAS-CoV-2.

2.3.1. Inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp):

REMDESIVIR (RDV): est un analogue nucléotidique et la prodrogue d'un nucléoside d'adénosine C qui s'intègre dans les chaînes d'ARN viral en formation, entraînant un arrêt prématuré de la synthèse. Des expériences in vitro portant sur des cellules épithéliales des voies respiratoires, ont montré que le RDV possède une activité anti-CoV étendue en inhibant RdRp (RNA-dependent RNA Polymerase qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante) à des concentrations submicromolaires. Cette inhibition de RdRp se retrouve également vis à vis du SARS-CoV-2. La molécule est structurellement très proche du TENOFOVIR ALAFENAMIDE, autre analogue nucléotidique dans le traitement du VIH. RDV a été initialement développé par GILEAD

Sciences pour le traitement du virus Ebola, mais a ensuite été abandonné après des résultats décevants dans un grand essai clinique randomisé. [48-49-50-51-52]

FAVIPRAVIR : est un autre inhibiteur antiviral large spectre de la RdRp qui a été approuvé pour la grippe A et B au Japon et dans d'autres pays. Le favipiravir est une prodrogue convertie en une forme active intracellulaire et reconnue comme substrat par l'ARN polymérase virale. Il agit comme stoppant la synthèse de la chaîne par inhibition de l'ARN polymérase. [53-54-55-56]

2.3.2. Autres inhibiteurs de RdRp :

La RIBAVIRINE : c'est un analogue de la GUANOSINE et un inhibiteur de la synthèse d'ARN qui a été utilisé pendant de nombreuses années pour l'infection par l'hépatite C et qui inhiberait également RdRp, Dans le SRAS et le MERS, la RIBAVIRINE était principalement associée au LOPINAVIR / RITONAVIR ou à l'interféron; cependant, un effet clinique n'a jamais été démontré . La RIBAVIRINE est désormais disponible de manière générique. Son utilisation est limitée par des effets secondaires considérables, notamment l'anémie. [57-58-59]

2.4. Autres stratégies antivirales :

Interférons de type I (INF-I) : Les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF-, en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être largement tributaire d'une réaction immune dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent délétères [60-61]. Néanmoins, la réplication virale semble plus intense et prolongée dans les cas d'infection sévère [21] et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF-I chez les patients les plus sévères

[62].

Inhibiteurs du Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : Le récepteur du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est l'ACE2, une protéase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7 à action vasodilatatrice, ainsi que l'angiotensine I en angiotensine 1-9 dénuée d'activité biologique connue. L'activité d'ACE2 provoque une diminution de la vasoconstriction, de la rétention sodée et des effets pro-fibrosant de l'angiotensine II. Comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 pourrait entraîner une diminution de l'expression d'ACE2 sur les cellules infectées, altérant ainsi la contre-régulation de l'angiotensine II, ce qui pourrait in fine participer à la pathogénie de la COVID-19 [63-64]. Dans un modèle murin, l'injection de protéines S augmente l'activité du SRAA et majore les lésions pulmonaires provoquées par le SARS-CoV-1, qui peuvent être limitées par l'injection d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II [63]. De façon intéressante, dans une petite série de douze patients souffrant de COVID-19, le taux plasmatique d'angiotensine II était corrélé à la charge virale et à la sévérité de l'atteinte pulmonaire [65]. En revanche, bien que non démontrée chez l'homme, certains experts s'interrogent sur une possible augmentation de l'expression d'ACE2 liée aux bloqueurs du SRAA, ce qui pourrait théoriquement faciliter l'entrée du virus [64]. Plusieurs études observationnelles de grandes envergures étudiant spécifiquement l'effet des inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou antagoniste du récepteur à l'Ang-II [ARA2]) dans la COVID-19 n'ont pas mis en évidence d'association entre le traitement par IEC ou ARA2 et la mortalité intra-hospitalière [66], les formes sévères [67-68] ou la probabilité d'infection [67-68] par le SARS-CoV-2. De façon intéressante une étude a même mis en évidence une diminution de la mortalité associée à la prise d'IEC mais ce résultat devra être confirmé par des

essais appropriés [66]. Il apparaît donc qu'il n'existe aucun sur-risque documenté à la prise d'inhibiteur du SRAA sur la gravité de la COVID-19 et aucune raison d'interrompre ces traitements dont le bénéfice cardio-vasculaire est bien démontré. Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'utilisation de molécules inhibitrices du SRAA en traitement ou en prophylaxie de la COVID-19. Le traitement par ACE2 recombinante constitue aussi une piste intéressante [69].

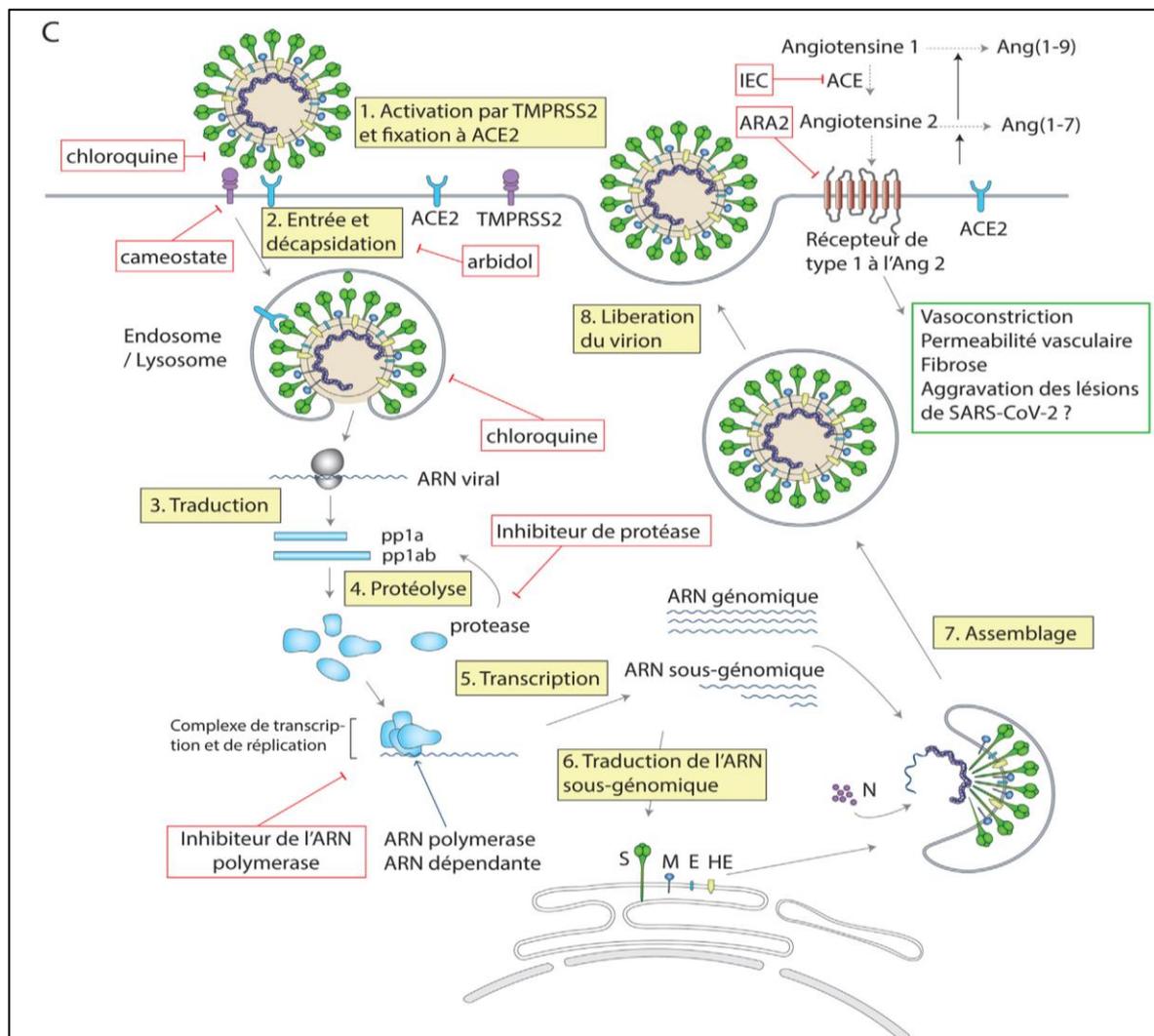


Figure 21 : Les principales cibles des agents thérapeutiques disponibles.[173]

III. La réponse immunitaire a SARS-COV-2 et les cibles thérapeutiques potentielles:

1. Une réponse immunitaire inadaptée :

1.1. Réponse antivirale immédiate :

1.1.1. Mécanisme de la réponse antivirale immédiate :

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale (Fig. 2). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) [70]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) [71]. Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [72]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [73].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

1.1.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire

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

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- Échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral [74-75];
- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 [69,70];
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) [76-77];

- Blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARSCoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3) [78,79];
- Blocage de la signalisation NF- κ B par les protéines PLP du SARSCoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV [80-81]. Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire [82,83], et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 [84]. Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I [85].

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

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire [86].

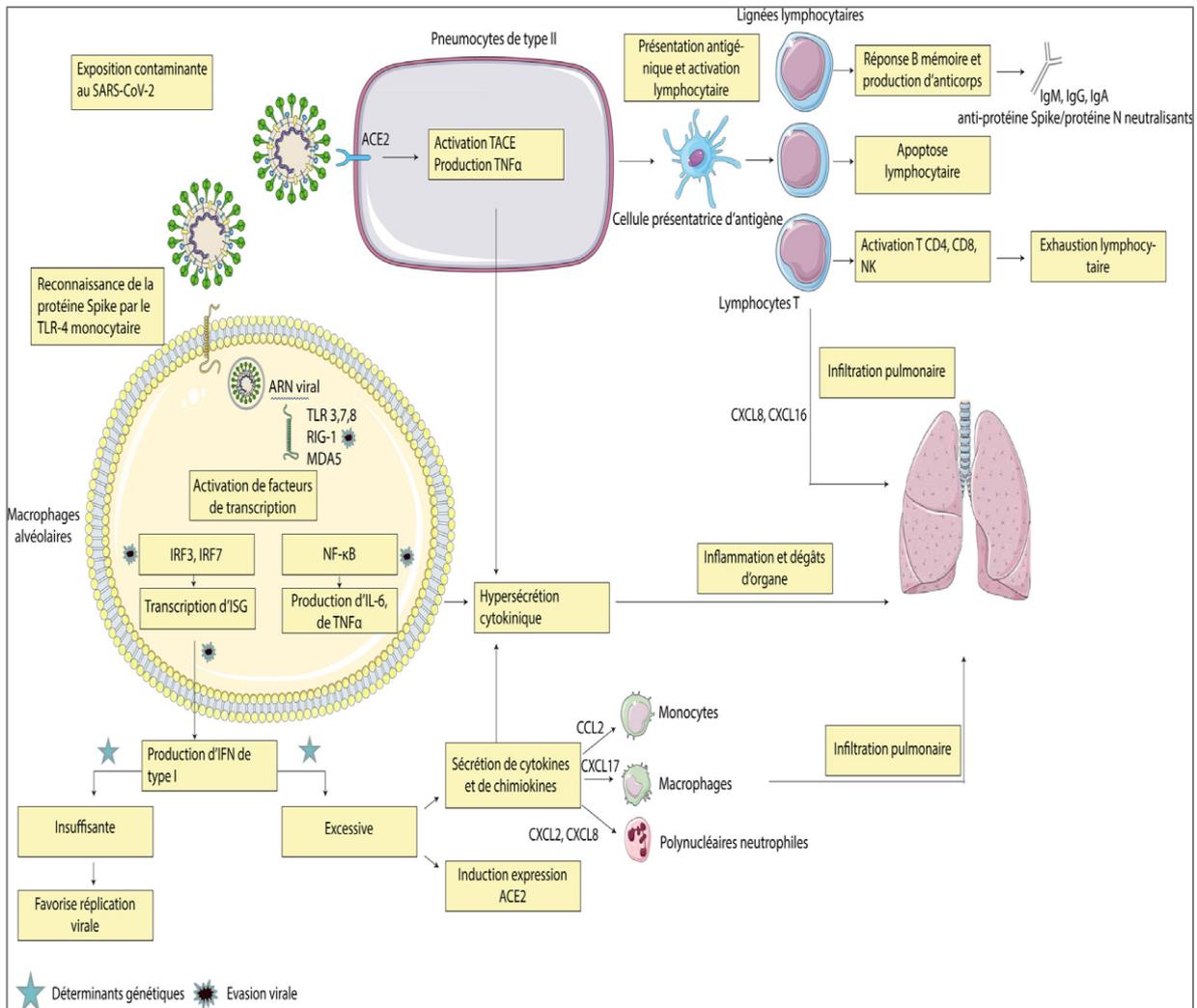


Figure 22: Mécanismes suspects de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-COV-2.[173]

1.2.1. Hypersécrétion cytokinique :

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α) [6]. Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) [87].

Les gènes de la voie de NF- κ B semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α [87]. Dans l'étude de Zhou et al, des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère [88]. Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. En revanche, les taux d'IL-1 β active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés [87].

Cette hyperactivation de la voie NF κ B pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- α NF κ B-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire [89]. La production de TNF- α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF- α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 [90].

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire [91], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

1.2.2. Signature interféron :

Signature interféron Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin [52]. Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1 [92].

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN- γ bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- α et des taux nuls d'IFN- β , associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN- γ semblait préservée et la stimulation par IFN- α déclenchait l'expression d'ISG [87]. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique [85]. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN- γ insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN- γ (STAT1, IRF7), mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF- γ étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA [86]. De plus, la signalisation IFN- γ semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale. [93]

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

- Dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 [93] sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale;
- Le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation. Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude. D'autre part, la signalisation IFN- λ pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire [92].

1.2.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire :

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8 , plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès [88], commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques [87,94]. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères [87,95] pouvant entretenir l'infection.

1.2.4. Réponse humorale :

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées. Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [23]. De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11e et 12e jours, respectivement [96]. La séroconversion anti-N semble plus tardive [97]. Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi [98]. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française [99]. Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère [100], suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits. Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika et constaté sur modèle simien pour le SARSCoV-1 [96,101]. D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection [102].

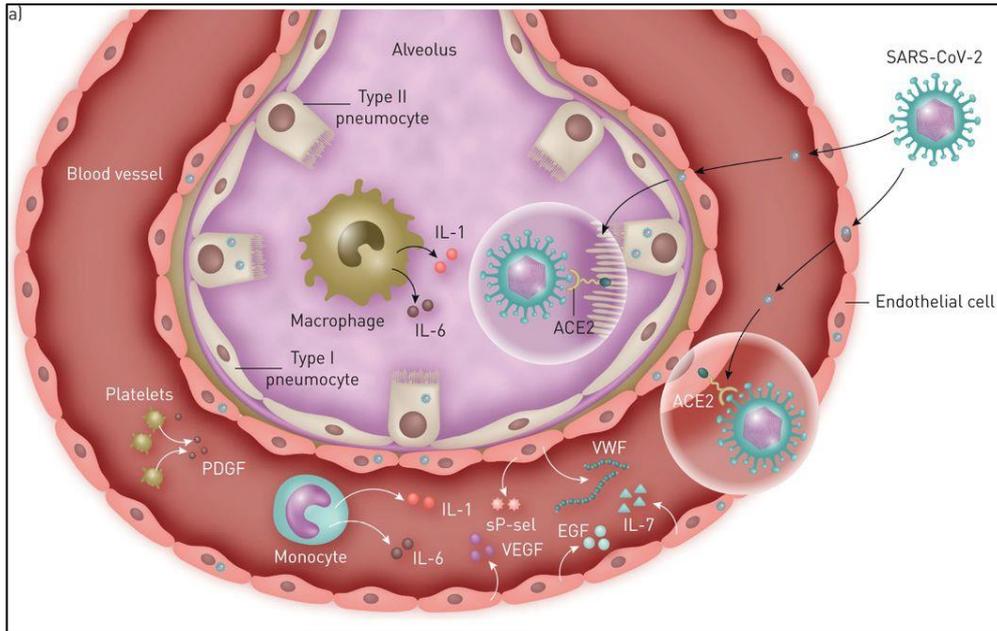


Figure 23: Réaction immunitaire normale vis-à-vis au SARSCOV-2

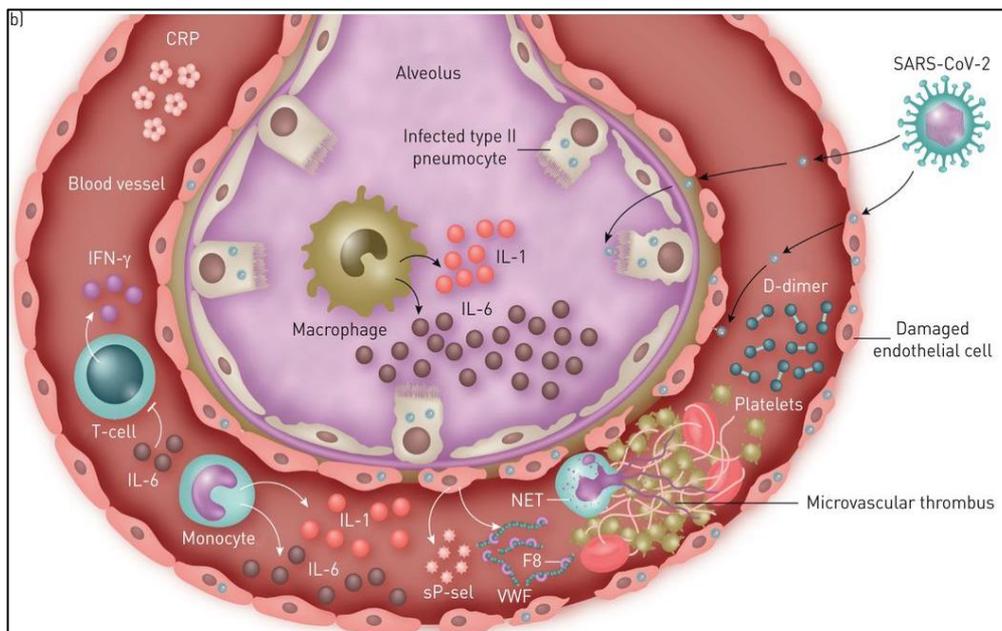


Figure 24: Orage de cytokine au cours d'une infection sévère au SARS-COV-2.

IV. Une maladie pro-thrombotique:

1. Mécanismes sous-jacents :

Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique sont pour le moment inconnus, il est pour l'heure difficile de dire s'ils sont spécifiques du SARSCoV-2 ou simplement la conséquence de l'hyper-inflammation. Si l'on reprend la triade de Virchow décrivant les mécanismes de la thrombose veineuse, trois facteurs peuvent être mis en jeu: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse.

1.1. L'hypercoagulabilité :

L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse. Une partie de la coagulopathie de la COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Il s'agit du concept de thrombo-inflammation (parfois appelée immuno-thrombose). L'un des principaux facteurs déclenchants est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et IL-6). Il en résulte une activation de la coagulation, principalement du fait de la libération de facteur tissulaire par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé. Ensuite, l'activation de la coagulation se propage par l'association d'une inhibition des facteurs anticoagulants naturels (antithrombine III, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1).

Une des principales voies de signalisation favorisant la thromboinflammation est la voie NF- κ B. Cette voie de signalisation induit l'expression de gènes favorisant un phénotype pro-coagulant de l'endothélium, stimule la synthèse du PAI-1, favorise la libération du facteur tissulaire et la libération d'ADN pro-coagulant via la nétose des neutrophiles. Cette hyper-activation de la coagulation se couple à une hypofibrinolyse. Le rôle de la fibrinolyse est de dégrader la fibrine, grâce à l'action de la plasmine. La plasmine est elle-même issue du plasminogène, et est sous la dépendance de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase. Ces deux enzymes sont relarguées en situation inflammatoire et sont inhibées par le PAI-1.

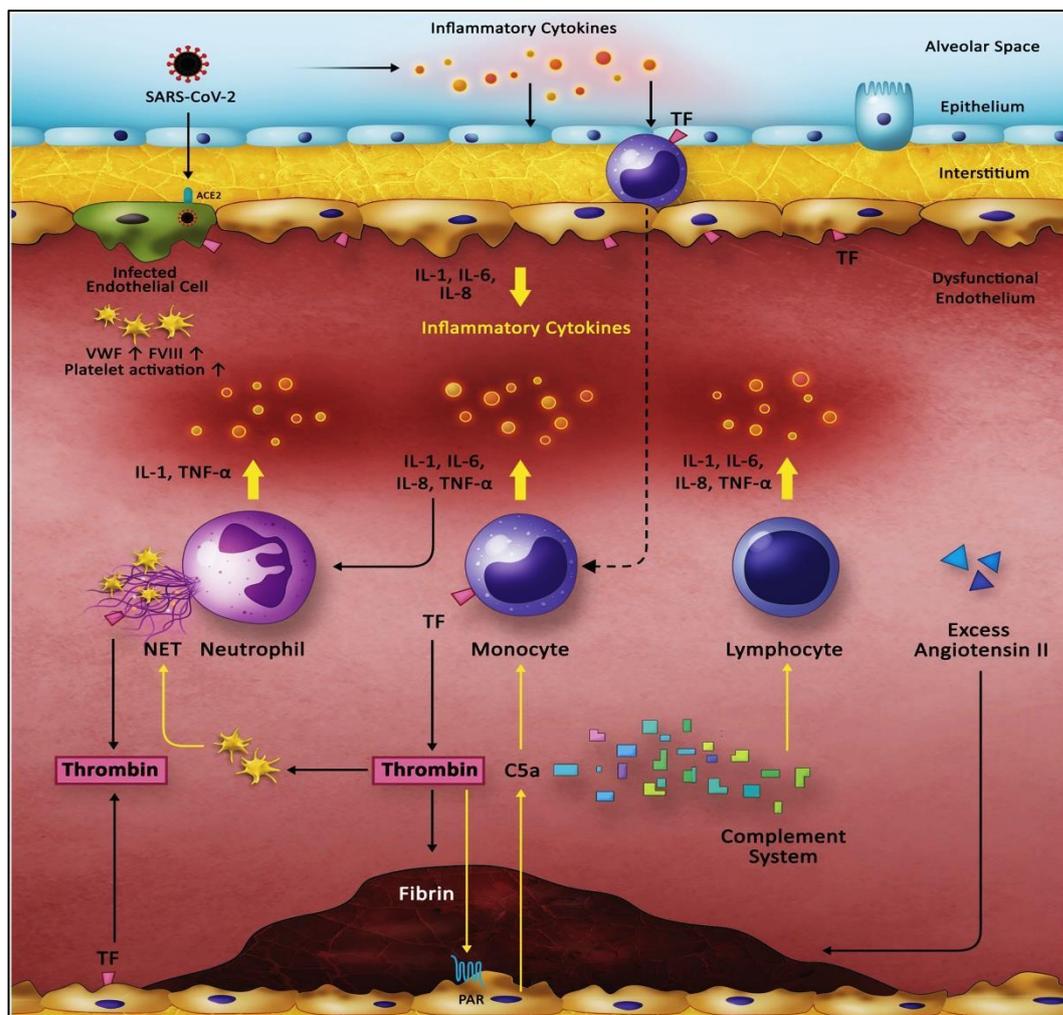


Figure 25: Mécanismes de coagulopathie au cours de la COVID-19.

Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, des taux sanguins élevés de PAI-1 étaient retrouvés chez les patients infectés. Une étude publiée en 2013 par Gralinski et al. S'est intéressée à la fibrinolyse en utilisant un modèle murin infecté par des doses croissantes de SARS-CoV-1. Celle-ci retrouvait que la persistance des dépôts de fibrine était médiée par une sur-expression du PAI-1 qui dépassait les capacités de l'urokinase et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Une des explications pour ces taux élevés de PAI-1 est l'induction de la voie du TGF-1 constatée dans les cellules alvéolaires des patients décédés du SARS-CoV-1; le TGF-1 induisant la libération de PAI-1. Le rôle délétère du PAI-1 est d'autant plus plausible que des données de lavage bronchiolo-alvéolaire chez des patients en SDRA retrouvaient des niveaux élevés de PAI-1.

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. L'hypoxémie engendre l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (« hypoxia inducible transcription factors »). En cas d'hypoxémie, ils vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels. Aussi, la présence d'anticoagulants circulants lupiques a été rapportée, bien que leur potentiel pro-thrombotique reste à confirmer.

1.2. L'agression endothéliale :

Au-delà de l'hypercoagulabilité, une agression endothéliale directe est identifiée. Celle-ci semble liée à deux facteurs: une atteinte virale spécifique, et une atteinte médiée par le complément. En effet, l'équipe de Varga et al. a publié une série de trois nécropsies retrouvant des inclusions virales au sein des cellules endothéliales rénales, pulmonaires, hépatiques et cardiaques, associées à une

endothélite. Cette observation est à corréluer à la présence du récepteur ACE-2 au niveau de l'endothélium et que le SARS-CoV-2 infecte directement des organoïdes issus de vaisseaux humains.

La participation du complément est-elle même soulignée par une série de cinq patients présentant un SDRA avec des lésions cutanées pour lesquels une analyse histologique a été effectuée. Cette étude retrouvait des dépôts de C5b-9, de C4d et MASP2 au sein de l'endothélium, avec une co-localisation en immunofluorescence avec la protéine S du virus. Une agression endothéliale médiée par le complexe d'attaque membranaire (issu de l'activation de la voie alterne et de la voie des lectines) est donc également suspectée.

1.3. Stase veineuse :

Outre l'hypercoagulabilité et l'agression endothéliale, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existe une stase veineuse induite par les hauts-niveaux de pression télé-expiratoire positive (positive end-expiratory pressure ou PEEP) appliqués chez les patients en SDRA. Ces haut-niveaux de PEEP, en augmentant la pression intra-thoracique, diminuent la perfusion intra-pulmonaire. Cette réduction de la perfusion pulmonaire, en plus de la stratégie de réduction des apports hydrosodés au cours du SDRA, favoriseraient la stase intra-pulmonaire et donc les thromboses.

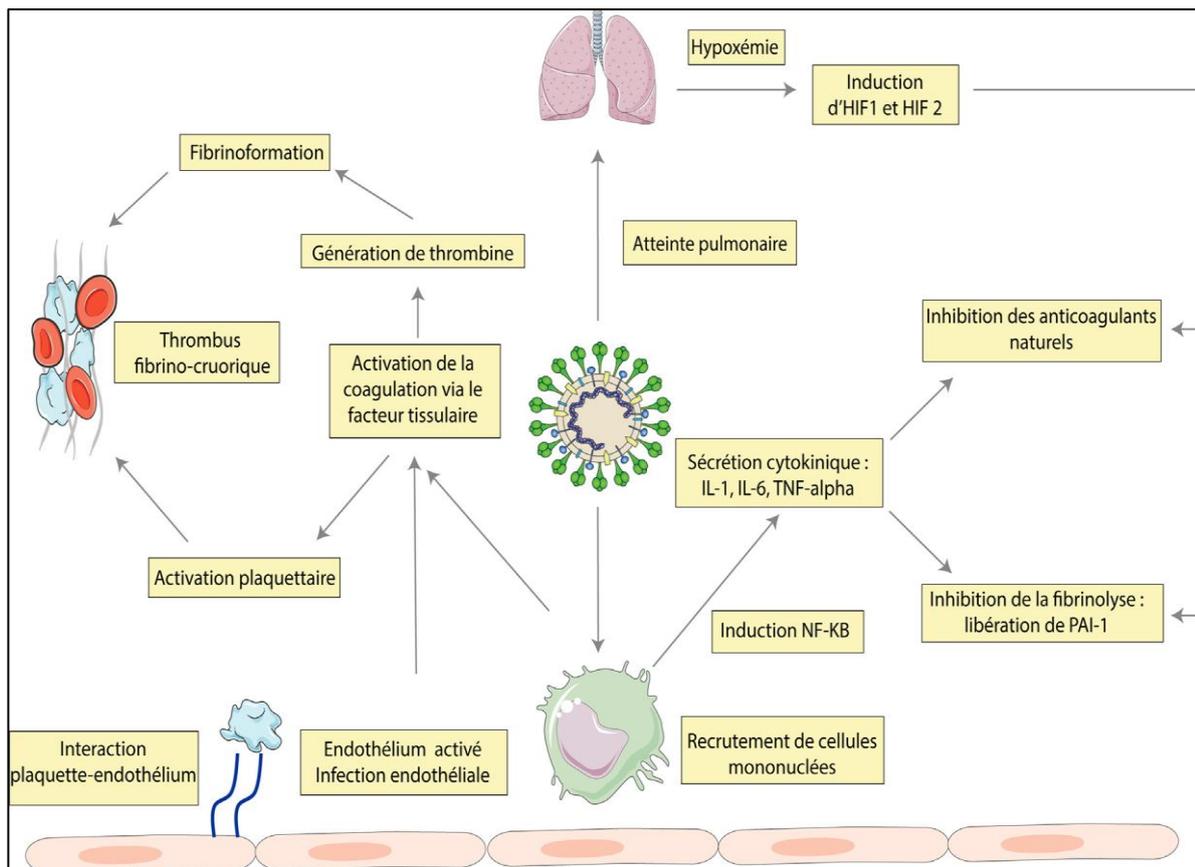


Figure 26:Schma 1:Mécanismes de la coagulopathie au cours de la COVID-19.[173]

2. Complication macro vasculaires :

Un tiers des patients hospitalisés pour les formes graves du COVID- 19 développent des complications thrombotiques macrovasculaires qui sont associées à un risque accru de mortalité hospitalière. Ces complications comprennent notamment la thromboembolie veineuse (TEV), mais aussi l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus aigu du myocarde ainsi que d'autres localisations (ischémie des membres, thromboses digestives...)

2.1. Thromboembolie veineuse :

Une concentration élevée de D-dimères et une microangiopathie thrombotique dans les vaisseaux pulmonaires à l'autopsie ont soulevé la question de l'embolie pulmonaire (EP) comme cause d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients atteints de COVID-19. L'incidence hospitalière de l'EP aiguë varie selon les études, le taux le plus élevé étant celui des patients gravement malades admis dans une unité de soins intensifs (USI). Dans une série de cas de 12 patients atteints de COVID-19 sévère, les autopsies post-mortem ont montré que la TEV était survenue chez 7 des 12 patients (58 %), l'EP étant la cause directe du décès chez 4 d'entre eux (33 %).

À ce jour, la plus grande étude publiée a porté sur 388 patients. Parmi eux, 16% ont été admis en soins intensifs. Le taux cumulé d'événements thromboemboliques était de 21%, passant de 7% des patients admis dans le service général à 28% des patients dans l'unité de soins intensifs. En regroupant les données de toutes les études (1765 patients) rapportant la fréquence des TEV dans COVID-19, l'incidence globale des TEV était de 21,9%. Cette incidence cumulée variait de 31,3 % dans les études incluant plus de 75 % de patients en USI à 8,6 % dans les études incluant moins de 75 % de patients en USI. La forte hétérogénéité observée entre les études reflète les différences entre les critères d'inclusion (par exemple, patients atteints d'EP uniquement ou patients atteints d'EP avec ou sans thrombose veineuse profonde [TVP]), les stratégies de thromboprophylaxie et la définition des résultats. Cette hétérogénéité peut entraîner des biais, soulignant le besoin urgent de poursuivre des recherches prospectives de haute qualité.

Seules quelques études ont rapporté la localisation anatomique de l'EP aiguë chez les patients atteints de COVID-19. Dans une étude rétrospective portant sur 137 patients atteints de COVID-19, dans laquelle tous les patients ont été examinés, ont subi une artériographie pulmonaire par tomographie assistée par ordinateur (CTPA) des artères pulmonaires, un total de 32 EP a été identifié, dont dix étaient des EP proximales, 18 concernaient des artères pulmonaires segmentaires, et les quatre EP restantes étaient des artères pulmonaires sous segmentaires multiples. La localisation segmentaire et sous-segmentaire des EP était également la plus fréquente dans d'autres études. Il convient de noter que seul un tiers environ des patients de l'étude COVID-19 subissent une angiographie pendant leur séjour à l'hôpital. Le risque d'infection tant pour les opérateurs que pour les autres patients et les difficultés à réaliser une CTPA chez des patients sous ventilation mécanique en position couchée sont les principales raisons de la fréquence relativement faible de la CTPA chez ces patients. Par conséquent, il ne peut être exclu que l'incidence de l'EP aiguë ait été sous-estimée chez les patients atteints de COVID-19.

Les données actuelles sur l'incidence de la TVP chez les patients atteints de COVID-19 sont plutôt pauvres. Dans une étude récente portant sur 143 patients atteints de COVID-19 et ayant bénéficié d'une échographie des membres inférieurs, une TVP a été trouvée chez 46,1% des patients. Parmi celles-ci, 23 (34,8 %) étaient des TVP proximales et 43 (65,2 %) des TVP distales. Le score de prédiction de Padoue de 4 ou plus et un D-dimères supérieur à 1,0 µg/ml étaient significativement associés à un risque de TVP plus de 4 fois supérieur. À noter que parmi les thromboses veineuses distales, 65 % se situaient dans les veines intramusculaires, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques. La signification clinique et pronostique de la TVP distale asymptomatique chez ces patients reste à déterminer.

2.2. Thrombose artérielle:

Des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus aigus du myocarde ont été décrits chez les patients atteints de COVID-19. Dans des études observationnelles, la proportion de patients COVID-19 présentant un accident vasculaire cérébral (AVC) varie de 2,7 à 3,8%. En regroupant les données disponibles (973 patients), la prévalence globale de l'AVC aigu en milieu hospitalier est de 3,5% (IC 95% 2,4-4,8%), sans hétérogénéité statistique entre les études. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques peuvent compliquer l'évolution du COVID-19. Dans une série de 6 patients, 4 patients ont eu un AVC ischémique et 2 patients un AVC hémorragique. L'AVC aigu chez les patients atteints de COVID-19 est souvent associé à des facteurs de risque cardio-vasculaires préexistants et constitue un facteur de pronostic négatif. Les mécanismes par lesquels l'infection par le SRAS-CoV-2 peut déclencher un AVC dépendent de l'agent pathogène associé et des caractéristiques de l'hôte. La présence d'un état prothrombotique ou d'un mécanisme de type vascularite peut expliquer en partie cette association.

Les lésions myocardiques indiquées par une augmentation du taux de troponine peuvent survenir chez 7 à 17 % des patients COVID-19 admis dans le service général et chez 22 à 31 % de ceux admis en soins intensifs. Dans une récente méta-analyse de 8 études chinoises incluant 46 248 patients infectés, 7 % des patients ont subi des lésions myocardiques (22 % des patients gravement malades), comme en témoigne l'élévation du taux de troponine cardiaque. Il convient de noter que la mortalité hospitalière était plus élevée (37,5 %) chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (MCV) mais sans lésion myocardique (13,3 %), ou chez les patients sans MCV (7,6 %). De plus, si une lésion myocardique était présente chez des patients présentant une MCV préexistante, la mortalité augmentait encore plus

(69,4 %). Il a également été démontré que les lésions myocardiques sont équivalentes à un infarctus du myocarde antérieur en termes de risque de mortalité chez les patients COVID-19.

Il est clair que les lésions myocardiques et les MCV sous-jacentes détériorent considérablement le pronostic de la COVID-19. Les mécanismes possibles expliquant cette association comprennent une tempête de cytokines, une microangiopathie, une myocardite virale, une cardiomyopathie induite par le stress, et un infarctus du myocarde classique dû à une instabilité de la plaque athérosclérotique induite par une infection.

La prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu et de l'infarctus du myocarde aigu peut s'avérer difficile chez ces patients en raison de la nécessité d'une reperfusion urgente et de l'absence fréquente de procédures standard pour effectuer la reperfusion chez les patients COVID-19, ce qui est essentiel pour garantir les meilleurs soins aux patients. Le rôle de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) veino-artérielle comme forme de thérapie de secours en cas de collapsus cardiovasculaire associé à COVID-19 est actuellement à l'étude.

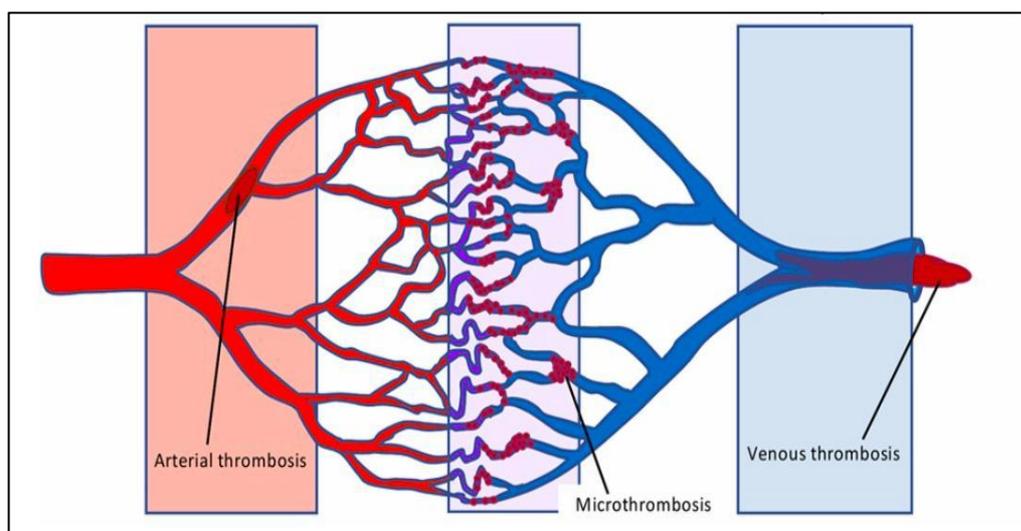


Figure 27 : Différentes formes de coagulopathie dans la maladie COVID-19 d'après

IBA.[174]

3. Complications micro-vasculaires :

La thrombose microvasculaire est définie comme l'occlusion pathologique de microvaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) par des thrombus riches en plaquettes et/ou en fibrine. Classiquement, la thrombose microvasculaire comprend les microangiopathies thrombotiques (par exemple, le purpura thrombocytopénique thrombocytaire, le syndrome hémolytique et urémique) et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La thrombose microvasculaire est un challenge diagnostique, car les microthrombi sont difficiles à visualiser en raison de leur petite taille (souvent $\leq 10 \mu\text{m}$), les microthrombi ne se produisent souvent que de manière transitoire, et il manque des biomarqueurs spécifiques pour les détecter. Cliniquement, l'occlusion des microvaisseaux entraîne une ischémie, dont les effets vont de l'altération des marqueurs de coagulation plasmatiques à une défaillance grave de plusieurs organes. Bien que dans la plupart des cas, il soit difficile d'obtenir des preuves indiquant une relation de cause à effet entre la thrombose microvasculaire et la défaillance d'un organe, la thrombose microvasculaire semble avoir une importance critique dans l'évolution de COVID-19.

Des preuves émergentes montrent que la COVID-19 sévère peut se compliquer d'une coagulopathie de caractère prothrombotique et est associée à un mauvais pronostic. Bien que de nombreux patients atteints de COVID-19 sévère présentent des anomalies de la coagulation qui imitent la microangiopathie thrombotique ou la CIVD, la coagulopathie associée au COVID-19 présente des caractéristiques distinctes [122]. La première série d'autopsies de quatre patients décédés à cause d'une COVID-19 sévère a montré une image pathologique unique, avec la présence d'une microthrombose diffuse et d'une hémorragie ainsi que d'abondants mégacaryocytes intravasculaires dans tous les organes principaux, y compris les poumons, le cœur,

les reins et le foie. En l'absence de thromboembolie pulmonaire macroscopique et d'inflammation parenchymateuse, ce tableau a été décrit comme une vasculopathie thrombogène pauci-inflammatoire. Une autre série d'autopsies de cinq patients atteints de COVID-19 et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a mis en évidence des lésions pulmonaires et cutanées compatibles avec des lésions microvasculaires médiées par le complément, alors que les caractéristiques du SDRA classique avec des lésions alvéolaires diffuses et des membranes hyalines n'étaient pas proéminentes. Le syndrome de détresse respiratoire distinct qui accompagne les COVID-19 sévères a été appelé syndrome thromboinflammatoire obstructif microvasculaire COVID-19 des vaisseaux pulmonaires (MicroCLOTS) ou immunopathologie vasculaire restreinte au poumon.

V. Données de la littérature : LOP/RITO et SARS-COV2 :

1. Caractéristiques de l'association LOPI/RITO :

1.1. Mécanisme d'action potentiel :

Les protéases virales sont essentielles à la production des protéines structurales et fonctionnelles, nécessaire et indispensable à la formation de nouveaux virions par la cellule infectée car elles participent à une étape de maturation en coupant les poly-protéines virales synthétisées à des sites bien précis. Elles sont spécifiques d'un virus donné et agissent sur les protéines virales, ainsi que sur quelques protéines de la cellule hôte, pour favoriser la réplication virale [109]. C'est pour cela qu'elles suscitent un grand intérêt pour stopper la propagation des épidémies virales. (Figure 28)

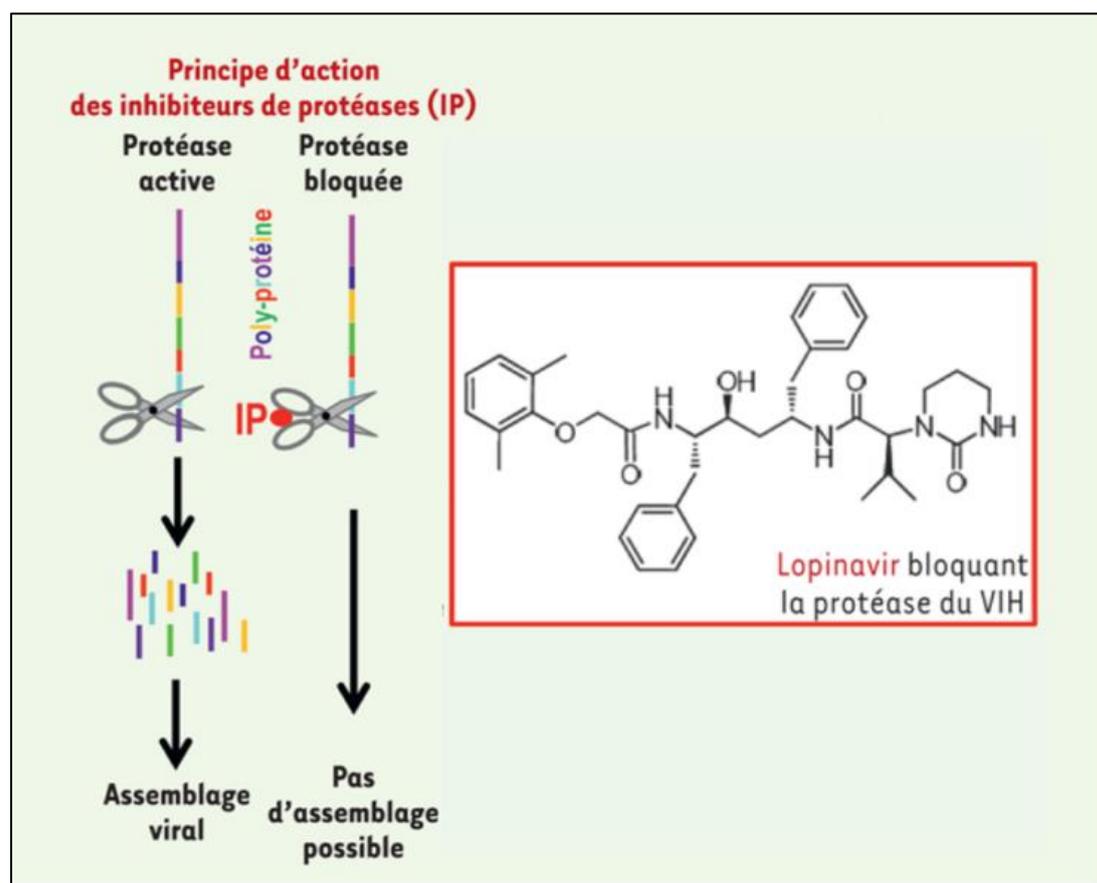


Figure 28: Principe d'action des inhibiteurs des protéases.

Comme il n'y a pas encore de médicament efficace contre le SARS-CoV-2, des essais cliniques pour tester l'efficacité des inhibiteurs de la protéase du VIH sur le COVID-19 ont été menés en Chine, et d'autres sont en cours en Europe. Le VIH n'est pas apparenté aux coronavirus, et la réplication de son matériel génétique s'effectue par un mécanisme différent. Mais il produit lui aussi une poly-protéine qui doit être coupée par une protéase pour former les nouvelles particules virales. Cette protéase n'appartient pas à la même famille que celle du SARS-CoV-2 puisqu'il s'agit d'une protéase aspartique, comme les pepsines, les cathepsines, et les rénines, qui sont présentes naturellement dans les cellules eucaryotes, en revanche la protéase de type chymotrypsine du sarscov2 partage une similitude de structure avec les protéases du virus de l'hépatite c et du VIH [110].

L'association médicamenteuse du LOPINAVIR-RITONAVIR a démontré une activité antivirale in vitro et in vivo sur des souches de SARS-COV et de MERS-COV. Peu d'études cliniques permettent à l'heure actuelle de confirmer l'intérêt potentiel antiviral de cette association médicamenteuse dans le contexte de la COVID-19 chez l'humain. (figure29)

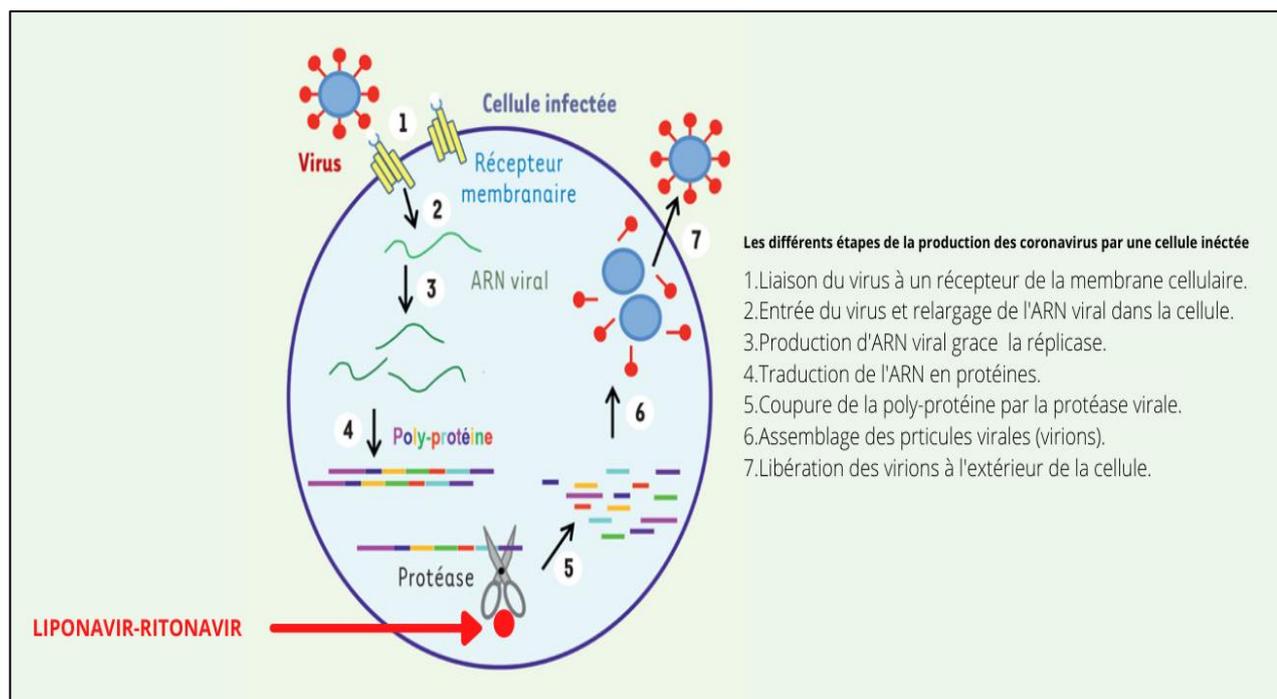


Figure 29: Représentation schématique de la production de particules virales par une cellule hôte et de la cible du LOPINAVIR-RITONAVIR.

1.2. Pharmacocinétique et posologie :

Le LOPINAVIR est un inhibiteur de la protéase chymotrypsine 3 virale, utilisé comme antiviral contre le VIH. Le LOPINAVIR est rapidement dégradé dans l'organisme par le système du cytochrome P450, c'est la raison pour laquelle il n'est administré qu'en association fixe avec le RITONAVIR. Ce second médicament, qui est également un inhibiteur de protéase mais qui n'est pas utilisée dans cette association à une dose antivirale, mais à une dose permettant d'augmenter les concentrations du lopinavir dans l'organisme à travers l'inhibition des monooxygénases du cytochrome P450. Cette association est commercialisée essentiellement sous la marque KALETRA et, dans certaines régions du monde, sous la marque ALUVIA.

Dans le VIH, la posologie recommandée de ce médicament chez l'adulte est de 2 comprimés filmés de 200/50 mg par jour (correspondant à une dose totale de 800 mg de lopinavir/200 mg de RITONAVIR). En cas d'insuffisance rénale, aucune

adaptation n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique, aucune recommandation d'adaptation de posologie n'est connue. Le RITO/LIPO peut être prescrit durant la grossesse à tous les stades de la grossesse et chez les nouveaux nés.

Dans la prise en charge du COVID, la posologie standard proposée est de 400/100 mg 2x/jour pendant 5 jours (doublement de dose suggéré par certaines équipes, sans évidence).

1.3. Toxicité :

Selon les données de la littérature, les effets indésirables fréquents sont nausées, vomissements, diarrhée, diminution de la fonction rénale, et dyslipidémie. Deux cas d'intoxication sont rapportés. Un adulte a développé des vomissements, des douleurs abdominales et des céphalées après avoir ingéré 54 g de lopinavir et 13,5 g de RITONAVIR et il a récupéré. Le cas d'un adulte qui a ingéré 1500 mg / jour pendant 2 jours, est également rapporté. Il a développé des paresthésies qui ont disparu avec une réduction de la dose (Micromedex). L'index thérapeutique de ce médicament est large. [111]

1.4. Interactions médicamenteuses :

Cette association médicamenteuse contient deux médicaments qui sont des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Ceci est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A. Ces augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent accroître ou prolonger leurs effets thérapeutiques ou indésirables.

En cas d'association avec des médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT tels que la LEVOFLOXACINE ou l'HYDROXYCHLOROQUINE, un monitoring par ECG est recommandé. [111-112-113].

2. Expérience dans le COVID-19 :

1. Données précliniques :

1.1. Données in vitro :

Les auteurs rapportent un effet antiviral du remdesivir, du lopinavir, de l'homorringtonine et de l'émétine contre le virus SRAS-CoV-2 dans les cellules Vero E6 avec une concentration efficace estimée à 50 % (CE50) respectivement à 23,15 µM, 26,63 µM, 2,55 µM et 0,46 µM. [114-115-116]

1.2. Données animales

Chez la souris, dans le MERS-CoV, le remdesivir tant prophylactique que thérapeutique a amélioré la fonction pulmonaire et réduit la charge virale des poumons ainsi que les pathologies pulmonaires graves. En revanche, la combinaison lopinavir/ritonavir+ interféron n'a réduit que légèrement les charges virales sans avoir d'impact sur les autres paramètres de la maladie à dose prophylactique, et a amélioré la fonction pulmonaire sans toutefois réduire la réplication virale ni la pathologie pulmonaire grave à dose thérapeutique. [117].

2. Données cliniques:

2.1. Premiers essais cliniques :

Des données in vitro et in vivo ainsi que des données cliniques chez l'Homme dans le cadre d'infections à coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV ont montré que l'association LOPINAVIR-RITONAVIR avait une activité contre ces virus. Une étude in vitro réalisée par Kang et al. a observé une activité antivirale significative d'une combinaison de LOPINAVIR-RITONAVIR contre le SRAS-CoV-2.

Divers rapports ont également revendiqué avoir démontré l'efficacité du LOPINAVIR-RITONAVIR contre le virus SRAS-CoV-2. L'un d'eux présentait une série de cas de 10 patients atteints de la COVID-19 ayant été hospitalisés à Hangzhou, en

Chine, et ayant reçu le lopinavir[118]. La contribution du lopinavir au rétablissement de 7 des patients était toutefois incertaine, puisque les patients avaient reçu d'autres médicaments, dont des antibiotiques, l'interféron- $\alpha 2$ b, l'immunoglobuline, la METHYLPREDNISOLONE et le chlorhydrate d'ARBIDOL en granules. Le rapport a particulièrement démontré le potentiel d'effets indésirables, y compris l'hypokaliémie et des effets indésirables gastro-intestinaux chez la plupart des patients, ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 3 d'entre eux.

Dans une autre série de cas de 135 patients atteints de la COVID-19 à Chongqing, en Chine, où les auteurs de l'étude ont déclaré que le LOPINAVIR-RITONAVIR avait eu un effet thérapeutique évident, à peine 41,5 % des patients s'étaient rétablis, et le devenir des autres patients n'était pas décrit. [119]

Dans une autre étude menée auprès de 33 patients atteints de la COVID-19 ayant reçu le LOPINAVIR-RITONAVIR seulement ou en association avec l'inhibiteur de fusion membranaire virale « UMIFENOVIR », la charge virale à l'écouvillon rhinopharyngé était réduite et les observations radiographiques s'étaient améliorées de façon plus marquée chez les patients sous le traitement d'association que chez les patients sous le LOPINAVIR-RITONAVIR seulement [120].

D'autres rapports de cas et études d'observation ont également laissé croire à de meilleurs résultats cliniques sous le LOPINAVIR-RITONAVIR chez les patients atteints de la COVID-19. Cependant, l'effet du LOPINAVIR-RITONAVIR sur le rétablissement dans ces études n'est pas élucidé en raison de la petite taille des échantillons, de l'absence de groupes témoins adéquats et de l'emploi concomitant d'autres médicaments.

Par ailleurs, d'autres études n'ont pas montré que le LOPINAVIR-RITONAVIR aurait un effet positif sur les résultats cliniques chez les patients atteints de la COVID-19. Dans une étude avec répartition aléatoire et contrôlée menée auprès de 100 patients sous les soins standards et 99 patients sous le LOPINAVIR-RITONAVIR à raison de 400-100 mg deux fois par jour pendant 14 jours en plus des soins standards, l'ajout de l'antiviral n'était pas associé à une différence significative de la charge virale. Toutefois, la taille relativement petite de l'échantillon pour une étude sur un médicament, les différences des caractéristiques initiales entre les groupes et l'absence d'insu auraient pu influencer sur les résultats de l'étude. Dans une série de cas de 18 patients hospitalisés pour la COVID-19 à Singapour, seuls 3 patients sur 5 sous le LOPINAVIR-RITONAVIR ont montré une réduction des exigences en oxygène, alors que les 2 autres ont progressé à l'insuffisance respiratoire[121-122].

2.2. Essais cliniques de grande envergure :

Essai RECOVERY :

Pour rappel dès mars 2020, l'essai contrôlé, randomisé, ouvert, multicentrique RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) avait été mis en œuvre par l'université d'Oxford afin d'évaluer l'efficacité de différents traitements potentiels dans les infections à COVID-19, y compris le LOPINAVIR-RITONAVIR. Plus de 11800 patients ont été recrutés dans 176 hôpitaux du NHS (National Health Service) au Royaume-Uni. Le 25 juin 2020, le comité indépendant de contrôle des données a procédé à un examen de routine des données émergentes et a recommandé de lever l'aveugle sur les résultats du volet LOPINAVIR-RITONAVIR.

Au total, entre le 19 mars et le 29 juin 2020, 1616 patients ont été randomisés dans le groupe LOPINAVIR-RITONAVIR et comparés aux 3424 patients randomisés dans le groupe recevant les soins standard uniquement. Parmi ces patients, 4 % ont eu besoin d'une ventilation mécanique invasive au moment de leur admission dans l'essai, 70 % ont eu besoin d'oxygène seul et 26 % n'ont pas eu besoin d'intervention respiratoire.

Au total, aucune différence significative n'a été constatée sur le critère d'évaluation principal qu'était la mortalité à 28 jours, puisque 374 (23 %) patients sous LOPINAVIR-RITONAVIR et 767, (22 %) patients ayant reçu les soins habituels sont morts dans les 28 jours. Ces résultats étaient cohérents dans les différents sous-groupes de patients prédéfinis. Il n'y avait en outre pas non plus de preuve d'effet bénéfique sur le risque de progression vers la ventilation mécanique invasive parmi les patients qui ne l'étaient pas au départ ou la durée d'hospitalisation (médiane 11 jours). Ces données excluant de manière convaincante tout avantage significatif en termes de mortalité du LOPINAVIR-RITONAVIR chez les patients hospitalisés pour une infection à COVID-19, le comité directeur de l'essai RECOVERY avait fermé la randomisation à ce groupe de traitement. Les investigateurs notaient par ailleurs ne pas avoir pu étudier un grand nombre de patients sous ventilation mécanique invasive en raison de la difficulté à administrer ce traitement à ces patients, et précisaient ainsi ne pas pouvoir tirer de conclusions sur son efficacité dans ce sous-groupe de patients. [123-124]

Essai SOLIDARITY :

SOLIDARITY est l'un des plus grands essais contrôlés randomisés internationaux, lancé par l'OMS et ses partenaires, dont l'objectif était également de trouver un traitement efficace dans l'infection à COVID-19. Comme l'essai RECOVERY, l'essai SOLIDARITY a évalué l'effet de plusieurs médicaments repositionnés pour le traitement du COVID-19 sur la mortalité, la nécessité d'une ventilation assistée et la durée du séjour à l'hôpital des patients hospitalisés, en les comparant aux soins standard.

L'étude a ainsi été réalisée dans 405 hôpitaux de 30 pays ; 11 266 adultes ont été randomisés, dont 2750 pour le REMDESIVIR, 954 pour l'HYDROXYCHLOROQUINE, 1411 pour le LOPINAVIR-RITONAVIR, 651 pour INTERFERON- β -1A+LOPINAVIR, 1412 uniquement sous INTERFERON- β -1A et 4088 sans médicament. Toutefois le 4 juillet 2020, l'OMS a accepté la recommandation du comité directeur international de SOLIDARITY d'interrompre les volets de cet essai destiné à tester l'association LOPINAVIR-RITONAVIR et l'HYDROXYCHLOROQUINE, avec un effet immédiat. Cette recommandation avait été formulée à la lumière des preuves comparant le LOPINAVIR-RITONAVIR et l'HYDROXYCHLOROQUINE aux soins standard, à partir des résultats provisoires de l'essai SOLIDARITY et d'un examen des preuves de tous les essais présentés lors du sommet de l'OMS des 1^e et 2^e juillet sur la recherche et l'innovation concernant le COVID-19 (cf. RECOVERY). Cette décision s'appliquait uniquement à la conduite de l'essai SOLIDARITY chez les patients hospitalisés et n'affectait pas l'évaluation éventuelle du LOPINAVIR-RITONAVIR (tout comme de) comme option thérapeutique dans d'autres études chez des patients non hospitalisés ou comme prophylaxie pré ou post-exposition au COVID-19.

En date du 15 octobre 2020, les résultats de cette analyse intermédiaire des données de SOLIDARITY (article en pré-print) portant sur les 4 médicaments suscités repositionnés dans le COVID-19 ont été publiés : Aucun médicament à l'étude n'a réduit de manière significative la mortalité (chez les patients non ventilés ou tout autre sous-groupe de caractéristiques d'entrée), l'initiation de la ventilation ou la durée d'hospitalisation des patients hospitalisés pour une infection à COVID-19, par rapport aux soins standards.[125-126]

Essai DISCOVERY :

L'essai clinique DISCOVERY est considéré comme l'essai « fille » européen de SOLIDARITY. Il s'agit en effet d'une étude européenne, multicentrique, randomisée, adaptative visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de traitements antiviraux chez des patients adultes hospitalisés pour une infection à COVID-19. Cet essai comprend 5 bras (soins standard; REMDESIVIR ; HYDROXYCHLOROQUINE ; LOPINAVIR-RITONAVIR ; LOPINAVIR-RITONAVIR + interféron bêta) et concerne des patients adultes hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 prouvée et un besoin de support en oxygène, quelle qu'en soit la nature (des lunettes à oxygène jusqu'à la ventilation invasive et l'ECMO).

L'objectif était d'inclure 3100 patients (soit 620 par bras) en Europe. Cet essai a enregistré de nombreux paramètres cliniques et biologiques, identifiant pour le LOPINAVIR-RITONAVIR une augmentation de la créatininémie, avec l'hypothèse que les taux sanguins sont peut-être plus élevés que chez les patients séropositifs au VIH recevant des doses similaires. Notons que les essais SOLIDARITY et RECOVERY n'ont enregistré aucun décès d'origine rénale ou hépatique avec le LOPINAVIR. Selon le communiqué de l'INSERM du 4 juillet 2020, le comité indépendant de l'essai a toutefois souligné « la fréquence significativement plus élevée d'effets indésirables

graves concernant la fonction rénale dans les deux groupes de patients recevant la combinaison LOPINAVIR–RITONAVIR, notamment chez les patients hospitalisés en réanimation ». Toutefois ces données n'ont pas fait l'objet d'une publication à ce jour et la sévérité avancée tout comme les conséquences cliniques ne sont donc pas connues.

Ainsi, tout comme pour l'essai « mère » SOLIDARITY, un arrêt définitif des inclusions dans les groupes de patients recevant le LOPINAVIR–RITONAVIR avec ou sans interféron bêta a été décidé en juillet dernier devant les critères de non-efficacité et d'une toxicité non exclue de ce traitement. [127–128–129]

Essais en cours :

Le 03.11.2020 On dénombrait 71 études cliniques impliquant le LOPINAVIR–RITONAVIR sur le site clinicaltrials.gov. Ces différents essais sont plus ou moins avancés et concernent aussi bien le LOPINAVIR–RITONAVIR comme traitement à l'étude que comme traitement de comparaison, et ce dans divers types de population, tels que patients hospitalisés, patients ambulatoires, patients avec une infection SarsCov2 légère à modérée et/ou précoce, pneumonie à Sars–Cov2, patients immunosupprimés, etc. outre, la plupart de ces études concernent soit la prophylaxie post-exposition, soit des traitements combinés.

VI. Données de la littérature : ANAKINRA et SARS-COV2 :

1. Caractéristiques de l'ANAKINRA :

1.1. Description :

L'Anakinra, vendu sous le nom de marque KINERET, est un médicament biopharmaceutique administré par injection sous-cutanée, appartient à la classe des médicaments appelée agents immunomodulateurs et utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS), la fièvre méditerranéenne familiale et la maladie de Still. Il s'agit d'une version recombinante et légèrement modifiée de la protéine humaine antagoniste du récepteur de l'interleukine 1.

1.2. Mécanisme d'action et Pharmacodynamie :

L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire typique. Il existe deux ligands distincts (IL-1 α et IL-1 β) qui se lient au récepteur à l'IL-1 de type 1 (IL-1R1). Cette liaison va générer de nombreux médiateurs inflammatoires secondaires (prostaglandines, cytokines et chemokines) (Cavalli et Dinarello 2018). La surexpression de l'IL-1 est impliquée dans de nombreux troubles inflammatoires, notamment la goutte, la polyarthrite rhumatoïde (PR), le diabète de type 2, l'athérosclérose et l'infarctus aigu du myocarde. L'anakinra est la forme recombinante de l'antagoniste du récepteur naturel de l'IL-1 (IL-1Ra) ; l'IL-1Ra empêche la liaison de l'IL-1 α ainsi que de l'IL-1 β à l'IL-1R1. L'anakinra a été développé comme un médicament anti-inflammatoire. En Europe, l'anakinra (Kineret®) est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Still et du syndrome périodique associé à la cryopyrine.[130]

En raison de ses propriétés anti-IL1, l'anakinra a été proposé pour le traitement des syndromes à haut taux d'IL1, notamment le syndrome d'activation des macrophages (MAS) qui est observé dans certains cas de PR ainsi qu'au cours de septicémies. Crayne et al (2019) décrivent le MAS comme : « Synonyme de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire, le syndrome d'activation des macrophages (MAS) est un terme utilisé par les rhumatologues pour décrire une complication potentiellement mortelle des troubles inflammatoires systémiques, le plus souvent l'arthrite idiopathique juvénile systémique et le lupus érythémateux systémique. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire du MAS comprennent une fièvre soutenue, une hyperferritinémie, une pancytopénie, une coagulopathie fibrinolytique et une dysfonction hépatique ».[131]

2. ANAKINRA ET COVID-19 :

2.1. Une réponse inflammatoire excessive : l'orage cytokinique :

Chez certains patients, la pathogénie de la COVID-19 implique une réponse inflammatoire exubérante et inadaptée, qui se reflète par des élévations de la protéine C-réactive sérique.

Les réponses inflammatoires aux lésions pulmonaires sont médiées de manière centrale par l'IL-1 α et l'IL-1 β : ces deux cytokines ont des fonctions pro-inflammatoires différentes et non redondantes, car l'IL-1 α est libérée par les tissus épithéliaux et endothéliaux endommagés et déclenche l'inflammation, tandis que l'IL-1 β est produite par les cellules myéloïdes (monocytes/macrophages/polynucléaires) infiltrées et propage l'inflammation. Le principal mécanisme physiologique empêchant une inflammation excessive provoquée par l'une ou l'autre des cytokines est l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), qui bloque le récepteur transcrivant les effets pro-inflammatoires de l'IL-1 α et de l'IL-1 β .

L'excès d'inflammation en réponse à l'infection virale est responsable des formes graves de la maladie, caractérisées par une pneumonie hypoxémiante, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), parfois associée à d'autres défaillances d'organe. Cela illustre ainsi la nécessité d'un « juste équilibre » des réponses immunitaires à l'infection : en cas de déficit, l'infection se propage, mais en cas de réponse excessive, l'hyper-inflammation aboutit à des lésions organiques. On parle alors de « tempête immunitaire » ou d'« orage cytokinique ». Si l'orage cytokinique qui découle de cet excès de production de cytokines est associé aux formes sévères de COVID-19, sa persistance au cours de la maladie est également corrélée à sa gravité.

Chez les patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'évaluation des concentrations de cytokines dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire révèle que l'augmentation de l'IL-1 β annonce le début de la maladie ; cependant, une augmentation de l'IL-1Ra suit éventuellement, ce qui fournit un mécanisme de régulation endogène pour atténuer l'inflammation excessive dans le poumon.

2.2. Intérêt de l'Anakinra dans l'orage Cytokinique :

Les formes les plus graves et les plus létales de covid-19 ont été liées à des processus physiopathologiques différents et peut-être combinée, notamment des lésions alvéolaires diffuses aiguës et des dépôts hyalins dans les poumons, de multiples thromboses artérielles et veineuses résultant à la fois d'une endothélite avec une hypercoagulabilité et une réponse hyper inflammatoire causée par une surproduction de cytokines pro-inflammatoires.

Pour contrôler le syndrome hyper inflammatoire induit par le SRAS-CoV-2, dans lequel la voie de l'interleukine (IL)-1 est impliquée, diverses thérapies ciblées ont été testées, principalement en association avec des antibiotiques et des anticoagulants. L'anakinra, un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, a été choisi comme candidat logique dès les premiers jours de la pandémie, car il avait déjà été testé avec des résultats encourageants dans d'autres situations d'hyper-inflammation, notamment le syndrome d'activation des macrophages qui complique les septicémies bactériennes sévères et le syndrome de libération de cytokines observé au cours d'une thérapie anti-tumorale par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR). Un bon profil de sécurité et une demi-vie courte de 3 heures, qui assure une élimination rapide de la circulation, contribuent à faire de l'anakinra un traitement approprié pour les patients gravement malades.

Sur la base de ces caractéristiques, l'anakinra a été l'un des premiers agents bloqueurs de cytokines évalués pour le traitement de la COVID-19, comme l'attestent de nombreux rapports.

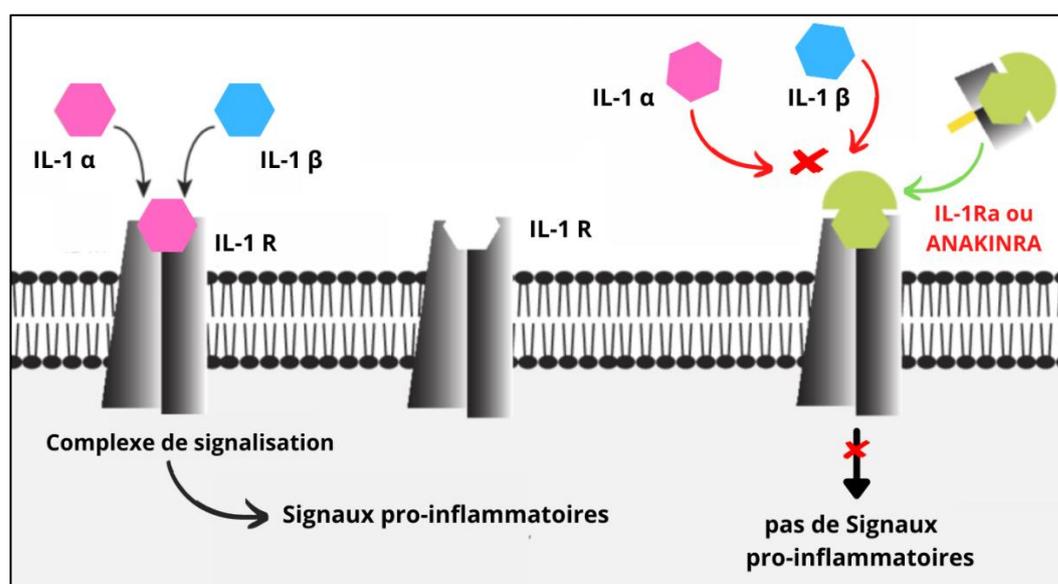


Figure 30: Mode d'action de l'ANAKINRA.

3. Données publiées :

Une étude rétrospective observationnelle italienne monocentrique (Cavalli G et al) publiée dans le LANCET RHEUMATOLOGY, a évalué l'apport de l'anakinra à haute dose chez des patients présentant un SDRA modéré à sévère associé au SARS-Cov2 et une hyperinflammation ($CRP \geq 100$ mg /L, ferritine ≥ 900 ng / mL, ou les deux), pris en charge par une ventilation non-invasive hors des soins intensifs et qui ont reçu un traitement standard (200 mg d'hydroxychloroquine deux fois par jour par voie orale et 400 mg de LOPINAVIR avec 100 mg de RITONAVIR deux fois par jour par voie orale). 29 patients ont reçu une dose forte d'anakinra (5mg/kg 2x/j IV) jusqu'à amélioration clinico-biologique (paramètres inflammatoires, rapports pO_2/FiO_2), puis une dose plus basse (100 mg 2x/j en SC) pendant 3 jours pour éviter les rechutes. Le groupe contrôle (n=16) était composé de patients admis à l'hôpital avant l'utilisation de l'anakinra, qui remplissaient rétrospectivement les critères d'éligibilité à l'ANAKINRA et qui ont reçu les mêmes traitements standards. 7 patientes ont par ailleurs reçu une dose faible d'anakinra 100 mg 2x/j qui a été stoppée prématurément à 7 jours en raison de l'absence d'amélioration clinico-biologique.

L'Anakinra à haute dose a été associé à une diminution de la mortalité à 21 jours comparé au groupe contrôle, mais n'a pas été associé à une différence sur la nécessité du recours à la ventilation mécanique. Cependant, le traitement a été interrompu en raison d'événements indésirables chez sept patients (24%) après une durée médiane de traitement de 9 jours. Plus précisément, quatre patients (14%) ont développé une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis*, alors que trois patients (10%) ont présenté une élévation des tests hépatiques. A noter qu'une bactériémie et une élévation des tests hépatiques sont également survenues chez deux (13%) et cinq (31%) patients du groupe contrôle. Les limitations de l'étude sont principalement

liées à son design rétrospectif, l'absence d'ajustement sur les co-morbidités du groupe contrôle et le fait que les deux groupes ont été traités à des périodes différentes. [132]

Une étude française monocentrique (Huet T et al ; Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph) a inclus de manière prospective 52 patients avec une pneumonie au SARS-Cov2 ayant reçu de L'ANAKINRA en SC (100 mg 2x/j pour 72 h, puis 100 mg 1x/j pour 7 jours ; en plus du traitement standard of care) et a étudié son effet sur une issue principale composite comprenant l'admission aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique invasive ou le décès.

Le groupe contrôle comprend 44 patients inclus rétrospectivement selon les mêmes critères d'inclusion et ayant reçu les traitements standard of care de l'époque. Les auteurs ont observé que l'issue principale est survenue chez 13 patients (25%) du groupe ANAKINRA et 32 patients (73%) du groupe contrôle.

L'effet de traitement de l'anakinra est resté significatif dans l'analyse multivariée. Comme on pouvait s'y attendre il existe de différences importantes entre les caractéristiques des patients de chaque groupe telles que le IMC (plus petit dans le groupe anakinra) et l'utilisation d'HYDROXYCHLOROQUINE et AZYTHROMYCINE chez un plus grand nombre de patients sous ANAKINRA.

Même si ces facteurs ont été pris en compte dans l'analyse multivariée, on ne peut exclure d'autres biais non pris en compte lié au fait que le groupe anakinra et contrôle n'ont pas été traités au même moment.

Au niveau du profil de sécurité, sept patients (13%) du groupe anakinra et quatre (9%) patients du groupe contrôle ont présenté une élévation des transaminases (plus de trois fois la limite supérieure de la normale). Dix des patients (19 %) dans le groupe anakinra et cinq (11%) dans le groupe historique a développé un événement

thromboembolique pendant son séjour à l'hôpital. Aucuns des patients du groupe anakinra n'a présenté d'infection bactérienne documentée pendant le séjour à l'hôpital.

Les autres publications concernent des séries de cas :

Elles sont limitées par leur taille, l'absence de contrôle sur les co-médications et l'absence de groupe contrôle :

- Une série de cas (n=8) (Dimopoulos G et al) rapporte les effets de l'ANAKINRA (200mg IV 3x/j pendant 1 semaine) administré chez des patients diagnostiqués pour un syndrome hémophagocytaire réactionnel (ou syndrome d'activation macrophagique, SHR) associé au SARS-Cov2 provenant de 3 centres de soins intensifs grecs et 1 centre de soins intensifs néerlandais. Ces patients présentaient tous des comorbidités sévères, tous ont reçu un traitement concomitant d'hydroxychloroquine et certains des stéroïdes. Tous étaient sous ventilation mécanique (rapports pO₂/FiO₂ à <100mmHg). A 28 jours, trois patients sont décédés, le reste des patients a vu ses paramètres inflammatoires, HScore et besoin en oxygène s'améliorer.
- Aouba A et al (CHU Caen, France) rapportent leur expérience chez neuf patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère (taux de CRP élevés) traités avec une dose faible d'anakinra sous cutané (100 mg deux fois par jour les jours 1 à 3, puis 100 mg/jour à partir des jours 4 à 10). On constate une amélioration sur les paramètres inflammatoires (CRP, ferritine) et les besoins en oxygène chez 8 patients, tandis que le neuvième a présenté une insuffisance respiratoire aiguë après la première dose d'anakinra, entraînant un arrêt prématuré et une admission en unité de soins intensifs. Ce résultat n'a pas été considéré comme lié au traitement

d'anakinra. Les neuf patients étaient en vie au cours du suivi de 11 jours. Il n'y a pas eu d'effets indésirables significatifs.

- Pontali et al rapportent une série de 5 cas présentant une pneumonie modérée à sévère SARS-Cov2 ayant reçu des hautes doses d'anakinra (100 mg 3x/j IV pendant 24 à 48 heures, suivi d'une réduction progressive, selon la réponse clinique) en plus du traitement standard (hydroxychloroquine, azythromycine, lopinavir/ritonavir, oxygénothérapie et CPAP). Tous ont montré une amélioration rapide des paramètres inflammatoires et des besoins en O2 et ont pu regagner leur domicile entre 6 et 13 jours après le début du traitement d'anakinra. A noter que 3/5 patient.es ne présentaient pas de comorbidités et que l'âge des patient.es étaient plutôt jeunes (40 à 62 ans)
- Day JW et al rapportent une série de 3 patients connus pour une leucémie aiguë (2 myéloïdes, 1 lymphoblastique) en cours de chimiothérapie d'induction et ayant développé un syndrome d'activation macrophagique associé à une pneumonie à SARS-Cov2, ayant reçu de l'anakinra 100-200mg 3x/j avec une évolution favorable tant sur le plan biologique que clinique. A noter que les trois patients ont reçu également des immunoglobulines intraveineuses IVIG et des corticostéroïdes et qu'ils n'ont pas nécessité de ventilation invasive.



DISCUSSION DES RESULTATS



I. Caractères démographiques :

1. L'âge:

L'âge avancé constitue l'un des facteurs de risque principaux de l'atteinte sévère

liée à la covid-19, du fait de la faiblesse de la réponse immunitaire chez ces patients, en effet selon l'étude française intitulée « the FRENCH CORONA STUDY » menée en France entre le 4 Mars au 3 juillet 2020 et qui a inclus 966 patients dans 29 unités de soins intensifs, l'âge moyen des patients étudiés était 66 [58; 73] dont 70.6% était âgé plus de 60 ans, ce qui est comparable à l'âge moyen dans notre série qui était de 66.18+/-12.846 dont 66.1% sont âgés plus de 60 ans, les patients âgés plus de 60 ans avaient un risque de mortalité deux fois plus élevé par rapport aux patients plus jeune(OR = 2.6 ; IC à 95% 1.2-15.11 p= 0.02).

La sévérité de l'atteinte COVID-19 chez les sujets âgés peut être expliquée par : La réduction de l'expression de l'ACE2,l'immunosénescence/l'inflammation et la présence de multi morbidité ou de fragilité[133-134]

2. Sexe :

Sur une revue systématique et méta-analyse de 14 articles publiés incluant 4659 patients on a retrouvé une prédominance des patients admis de sexe masculin (57,5%) et un taux plus élevé de mortalité plus élevé chez les hommes. Ces données sont comparables aux données de notre série ,72.2 % de décès chez les males comparés à 27.7% chez les femelles (OR 2.6 ; IC à 95% 0.77-8.67 p=0.01).

Parallèlement, des études britanniques montrent que 73 % des malades du Covid-19 traités en soins intensifs sont des hommes, d'autres études menées dans plusieurs pays ont révélé que le sexe masculin est un facteur de risque de mortalité liée au COVID-19. [135].En outre plusieurs hypothèses peuvent être avancées

sur la base des connaissances actuelles sur les différences entre les sexes dans les maladies virales respiratoires (Génétiques, Hormones, mode de vie...)

Il paraît donc fondamental de tenter de déterminer l'origine de ce déséquilibre. Ce qui était précisément l'objectif de l'étude néerlandaise conduite par le Centre médical universitaire de Groningen et publiée dans le « EUROPEAN HEART JOURNAL ». L'équipe de chercheurs a analysé le plasma sanguin de 2 000 patients de 11 pays européens, puis un second groupe de 1 700 patients, afin de chiffrer précisément les effets observés. Le résultat a montré une surexpression du récepteur ACE II (porte d'entrée du COV-19 dans les cellules humaines) chez les patients de sexe masculin. Un résultat qui n'exonère pas pour autant les autres facteurs possibles de ce déséquilibre :

- Facteurs génétique : chromosome X.
- Facteurs hormonaux : Les œstrogènes favorisent l'immunité, à l'inverse de la testostérone. Les hormones féminines peuvent lutter contre la « tempête de cytokines » grâce à leurs effets anti-inflammatoires.[251]
- Immunologiques : La réponse immunitaire innée est plus intense chez les femmes que les hommes.
- Environnementaux : Mode de vie différents entre les deux sexes, le tabagisme (dans la plupart des pays les hommes fument plus que les femmes) et le fait que les hommes aient tendance à être plus enclins à des pathologies préexistantes qui aggravent le virus, comme l'hypertension, le diabète ou l'obésité.

3. Vaccination contre la COVID-19 :

Depuis l'apparition des vaccins contre la COVID-19, plusieurs études ont été menées pour évaluer l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19. EPI-PHARE (groupement constitué par l'ANSM et la CNAM) réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie, à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé en France, a conclu que tous les vaccins contre la Covid-19 sont hautement efficaces et ont un effet majeur sur la réduction des risques de formes graves et de mortalité de Covid-19 (incluant le variant Delta) chez les personnes âgées de 50 ans et plus en France en vie réelle.

Ces résultats sont concordants aux résultats de notre série, qui montre une corrélation statistiquement significative concernant les patients non vaccinés et la mortalité : Les patients non vaccinés ont un risque de mortalité de 11 fois plus que les patients vaccinés (OR : 11.05 ; IC à 95% :2.23-54.62 ; $P < 0.001$)

II. Mortalité :

1. Taux de létalité :

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, (hospitalisé ou non) dans le cadre d'un dépistage massif. Cet indice dépend de la stratégie d'échantillonnage appliquée dans l'étude. Il sera plus faible dans le cadre d'une étude qui identifie des personnes sans critères de gravité, alors qu'il sera plus élevé en cas d'échantillonnage ciblé chez des patients symptomatiques qui présentent des facteurs de risques de maladie sévère ou des critères d'admission en USI.

En outre, dans notre série le taux de létalité est élevé par rapport aux autres études, ceci peut être dû à la taille de la population étudiée et aux caractéristiques cliniques de cette population (multitarée). Le profil type d'une personne décédée en réanimation au sein de notre service est: une personne de 60-69 ans, présentant au moins deux facteurs de comorbidités comme l'hypertension artérielle et le diabète.

2. Facteurs prédictifs de mortalité :

2.1. Comorbidités :

HTA : Conformément à plusieurs méta-analyses où l'HTA a été retrouvé chez 56,8% des patients décédés , avec deux fois le risque de décès (OR= 2,5 ; IC 95% 2,07-3,09 ; P<0,00001) [137-138-139], la prévalence de l'HTA était nettement plus élevée (64.8 %) chez le groupe non survivant de notre série avec une augmentation de plus de 4 fois des probabilités de décès par COVID-19 chez les patients hypertendus (OR=4.6 ; IC 95% 1.27-16.68 ; P=0.014).

Diabète : Dans notre série, le diabète a été retrouvé chez 51.8% des patients décédés par rapport à 21.4% chez les survivants et associé à un risque de décès quatre fois plus élevé (OR 3.94 ; IC 95% 0.98–15.75 ; P=0,041) par rapport aux patients non diabétiques, résultat assez proche de celui retrouvé dans les études où le diabète était l'une des comorbidités les plus fréquentes, retrouvés chez un quart des patients avec un risque de décès deux fois plus élevé (OR, 1,97; IC 95% , 1.7-2.3; P <.00001) [140–141–142].

Maladie cardiovasculaire : On trouve une concordance entre les résultats de notre étude (OR : 1.7 ; IC 95% 0.42–6.78 ; P=0.031) et les résultats de plusieurs études où la maladie cardiovasculaire sous-jacente exposait le malade aux conséquences graves de la COVID-19, y compris le décès (OR 3,81 ; IC 95% 2,11–6,85 ; P<0,00001) [138–139–140].

Les mécanismes qui sous-tendent l'association entre les maladies cardiovasculaires et COVID-19 restent à déterminer, mais ils pourraient être dus à une ischémie à la demande liée à l'infection qui évolue vers une lésion myocardique ou un dysfonctionnement myocardique et/ou à une tempête inflammatoire induite par le virus provoquant un choc et une lésion ischémique consécutive. En outre, un rapport de cas antérieur a trouvé des preuves d'une infection virale directe du myocarde [143].

Nous n'avons retrouvé aucune association signification entre une pneumopathie chronique, une néoplasie, une pathologie neurologique sous-jacente ou une insuffisance rénale chronique avec le décès (ceci peut être expliqué par le nombre diminué de malades ayant l'un de ces comorbidités au sein de l'échantillon).

2.2. Clinique :

Délai d'admission : Conformément à plusieurs études, le délai entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital doit être considéré comme un marqueur potentiel d'aggravation de l'état des patients. Dans notre série, nous avons observé une tendance non significative suggérant que les patients qui avaient un délai qui dépasse 10 jours, entre l'installation des symptômes initiaux et l'admission en réanimation, ont un risque de mortalité plus élevé (OR : 1.34 ; IC 95% 0.41–4.37 ; P=0.647),

En outre, une étude française publiée le 21 Aout 2020, réalisée au sein de chu de Lyon et menée sur 412 patients, trouve que l'allongement du délai entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital a été associé à un risque d'admission directe/transfert en USI (OR ajusté : 4,82 [IC95 % : 1,61–14,43] pour un délai > 10 jours vs un délai < 3 jours).

Symptomatologie initiale : Dans notre étude, on n'a pas trouvé une corrélation significative entre la symptomatologie initiale et l'évolution finale des patients, ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude française « the FRENCH CORONA study » [144], menée sur 966 patients et qui suggère qu'il n'existe pas une corrélation statistiquement significative entre les signes fonctionnels initiaux et la mortalité.

Saturation en oxygène : La saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène(SpO₂) est à la fois facilement mesurable et fortement prédictive de la sévérité probable de la pathologie et du pronostic. Dans notre étude on trouve une corrélation fortement significative entre une Spo₂ initiale effondré et la mortalité (p=0.001), ce qui concorde avec la majorité des études publiées dans ce contexte.

En effet, Fernando Mejia et Al ont retrouvé que des valeurs de saturation en oxygène inférieures à 90 % à l'admission ont été corrélées avec la mortalité, présentant un risque de décès plus élevé pour les SpO₂ de 89–85 %, 84–80 % et <80 %, respectivement, par rapport aux patients ayant une SaO₂ >90 %. [145]

2.3. Paraclinique :

2.3.1. Biologie :

Hémogramme : Concernant les modifications hématologiques rencontrées au cours de l'infection à SARS-CoV-2, celles-ci sont fréquentes et concernent principalement les leucocytes et les plaquettes. Dans une méta-analyse portant sur 31 études, la lymphopénie est associée à une forme sévère de la maladie et fortement liée à la mortalité. [146]

Ainsi, un faible nombre de plaquettes a été identifié comme un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs études qui incluaient des adultes et des personnes âgées [147–148]. De plus, Zhang et al. [149] ont rapporté des valeurs inférieures à 100 000 plaquettes dans les 24 heures précédant le décès chez 60 % des patients.

Nous avons constaté dans notre étude que la lymphopénie est une manifestation biologique retrouvée chez un très grand nombre de patients, celle-ci a été objectivée chez 86.7 % des patients. On note également une corrélation statistiquement significative $P < 0,0001$ entre la lymphopénie et la mortalité avec un risque de mortalité plus élevé (OR 10.625 ; IC 95% 2.11–53.35) chez les patients ayant une lymphopénie initiale. En ce qui concerne les plaquettes, une thrombocytopénie à l'admission était notée juste chez 8.8% des patients et on n'a pas une corrélation significative entre la thrombocytopénie et la mortalité (OR : 1.32 IC à 95% 0.14–12.36 ; $P=0.256$).

La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie [150–151] en lien avec la gravité de la pathologie, les taux totaux de lymphocytes semblant être plus bas chez les patients atteints de formes sévères et chez les patients décédés.[152–153–154] Encore mal connus, les mécanismes de cette lymphopénie, pourraient impliquer :

- Un déficit de production par sidération médullaire,
- Un regroupement des lymphocytes au sein des organes atteints ou des organes lymphoïdes
- Une destruction de ces cellules par apoptose, effet cytotoxique direct du virus ou par hémophagocytose intra-médullaire ou périphérique. Les lymphocytes des patients ne semblent pas être infectés par le virus [155].

À noter cependant que le virus est capable d'infecter des lymphocytes in vitro, sans réplication [156], entraînant leur apoptose. En outre, les cellules myéloïdes des patients COVID-19 expriment p53 [157] et les lymphocytes dans les structures lymphoïdes secondaires Fas (un récepteur de la mort cellulaire programmée), ce qui renforce l'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose de ces cellules immunitaires [36]. Les plaquettes quant à elles, jouent un rôle important dans la signalisation inflammatoire de la réponse infectieuse. En effet, en combinant leurs fonctions de recrutement thrombotique et immunitaire, les plaquettes peuvent aider à réorienter l'hémostase et les réponses immunitaires contre des agents infectieux potentiels pour prévenir l'invasion microbienne.

CRP : La CRP, protéine de phase aiguë non spécifique induite par l'Interleukine-6 (IL-6) au niveau hépatique est un biomarqueur sensible de l'inflammation, notamment de l'infection. L'étude de Liu et al. [158] a exploré la relation entre la CRP et la Covid-19 et a observé que les patients ayant une CRP élevée étaient plus

susceptibles de développer une forme grave de l'infection et avaient un risque de mortalité plus élevé par le SARS-CoV-2.

Des résultats contradictoires sont cependant rapportés. Il a notamment été montré qu'une augmentation du taux de CRP chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2 pourrait ne pas être un bon indicateur de la sévérité de l'infection Covid-19 [159]. À l'inverse, dans une autre étude [160], il a été constaté que les individus décédés avaient des niveaux de CRP plus élevés que les sujets ayant survécu et que lorsque la gravité de la maladie augmente, le niveau de CRP augmente simultanément.

Dans notre étude une CRP élevée à l'admission était significativement corrélée à la mortalité ainsi que les patients ayant une CRP initiale élevée ont un risque de décès plus élevé (OR : 10.4 ; IC à 95% 1.67-64.6 ; p=0.003)

Ferritine: Fait intéressant, deux grandes méta-analyses sur des dizaines de milliers de patients COVID-19 (PE Tanieri et al. *Env J Epidemiol* 2020, et L Cheng et al. *J Clin Lab Anal* 2020) ont toutes deux identifié des niveaux élevés de ferritine circulante comme le facteur prédictif le plus significatif d'évolution défavorable de la maladie. Ainsi dans une étude publiée sur « La Revue de Médecine Interne » le 10 juin 2021, les patients avec une ferritinémie élevée à l'admission avaient un risque très élevé de développer des formes graves de la maladie (OR = 17,0 IC à 95% 1,7-553,3, P = 0,03).

Les résultats de notre étude concordent avec la majorité des données publiées, on note que les patients ayant une ferritinémie initiale élevée ont un risque significativement élevé de mortalité (OR : 5.17 ; IC à 95% 1.05-25.35 ; P=0.029).

PROCALCITONINE (PCT) : La PCT est une glycoprotéine sans activité hormonale et le précurseur de la calcitonine [161,162]. Les taux sériques de PCT sont généralement faibles ou indétectables. Les niveaux de PCT sont augmentés par les infections bactériennes et relativement basses avec les infections virales et, par conséquent, peuvent être utilisés pour distinguer les infections bactériennes des infections virales [163]. Les niveaux de PCT plus élevés dans le SG suggèrent que les patients sévères du COVID-19 peuvent avoir des infections bactériennes concomitantes ce qui aggrave le pronostic.

Il convient de noter que la PCT était réalisée chez tous les patients dès l'admission. Notre étude n'a pas retrouvé d'association significative entre une PCT élevé avec le décès (OR : 1.93 ; IC à 95% 0.21-17.18 ; P=0.55), contrairement aux études qui ont retrouvé que le groupe des non survivant avaient une PCT initiale élevé.

Marqueurs de Coagulation : D-dimères : Les D-dimères élevés ont également été mentionnés comme un facteur de mauvais pronostic [164-165]. Dans une étude rétrospective portant sur 191 dossiers enregistrés, il a été mis en évidence qu'un taux de D-dimères supérieur à 1000 µg/L était associé à une issue fatale du Covid-19. Les résultats de notre étude concorde avec les données publiées, on constate que des D-dimères élevé dès l'admission sont significativement corrélés à un risque de mortalité plus élevé (OR.9.72 ; IC à 95% 2.57-37.14 ; p<0.0001)

2.3.2 Imagerie : TDM thoracique :

Le principal signe scannographiques de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses. De nombreuses études rapportent une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique [166-167-168]. En effet, K Li et al ont noté une forte corrélation entre le degré de sévérité radiologique et la gravité clinique

des symptômes des patients infectés au SARSCOV-2. Ainsi, lors d'une étude comparative menée en Chine sur 25 patients de présentation clinique sévère à critique et 58 autres de symptomatologie bénigne, qualifiés de patients ordinaires dans cette étude, il a été démontré que les scores scannographiques des patients sévères / critiques étaient significativement plus élevés que ceux des patients ordinaires (11 vs 5) ($P < 0,001$) [167].

Dans notre étude, une étendue plus sévère des lésions scannographiques était significativement associée à un risque de décès plus élevé, les patients avec une atteinte sévère (>50%) ont un risque de mortalité six fois plus élevé (OR=6.5 IC à 1.76-23.93 ; $P=0,02$).

III. Modalités thérapeutiques :

1. Traitement antiviral : LOPINAVIR/RITONAVIR :

Plus des deux tiers de notre population ont reçu l'association médicamenteuse LOPI/RITO durant la période de séjour en réanimation. Les résultats de notre étude ne trouve pas une corrélation statistiquement significative entre ce médicament et la mortalité ($p=0.927$). Au niveau du profil de sécurité, aucun effet secondaire majeur n'a été noté durant toute la période du traitement.

Au total, aucune différence significative n'a été constatée sur le critère d'évaluation principal qu'était la mortalité. Ce résultat est concordant avec la majorité des données publiées.

Une étude publiée en May 2020 sur la revue médicale américaine « THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE », menée sur 199 patients atteints de pneumonie sévère au sarscov-2. 99 patients ont été traités par LOPI/RITO contre 100 patients ayant reçu un traitement à base des soins standards. Les résultats de cette étude ne trouvent aucune bénéfice du LOPI/RITO sur la mortalité.

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM qui coordonnent respectivement les essais cliniques de grande envergure RECOVERY, SOLIDARITY et DISCOVERY, avaient annoncé en juillet 2020 un arrêt avec effet immédiat des inclusions de patients adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère dans les groupes recevant le LOPINAVIR/RITONAVIR. En effet, les résultats préliminaires de ces essais avaient montré que le LOPINAVIR/RITONAVIR n'entraînait que peu ou pas de réduction de la mortalité, de l'initiation de la ventilation ou de la durée d'hospitalisation des patients hospitalisés pour une infection à COVID-19, par rapport aux soins standards. [170]

A ce jour, la preuve de l'efficacité du LOPINAVIR/RITONAVIR dans le traitement des infections à COVID-19 chez les patients hospitalisés, n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées randomisées. Plusieurs études ont arrêté définitivement les inclusions dans les groupes de patients recevant le LOPI/RITO devant les critères de non-efficacité et d'une toxicité non exclue de ce traitement.

Aucune recommandation actuelle ne préconise son utilisation, seule ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

2. Anti-interleukine 1 : ANAKINRA

Concernant les résultats de notre série à propos de l'efficacité de l'ANAKINRA (utilisé chez 25 patients), on ne trouve pas de corrélation statistique entre ce médicament et la mortalité, ce qui suggère que l'ANAKINRA n'entraînait que peu ou pas de réduction de la mortalité ($p=0.352$) et il n'y a pas eu d'effets indésirables significatifs.

Des résultats discordant avec notre étude sont cependant rapportés. Une étude rétrospective observationnelle italienne monocentrique (Cavalli G et al) publiée dans le Lancet Rheumatology a évalué l'apport de l'anakinra à haute dose chez des patients présentant un SDRA modéré à sévère associé au SARS-Cov2 et une hyperinflammation. L'anakinra à haute dose a été associé à une diminution de la mortalité à 21 jours comparé au groupe contrôle (HR non ajusté 0.20, 95% CI 0.04-0.63, $p=0.009$). Cependant, le traitement a été interrompu en raison d'événements indésirables à type de bactériémie et perturbation de perturbation du bilan hépatique.

Une étude française monocentrique (Huet T et al ; Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph) a inclus de manière prospective 52 patients avec une pneumonie au SARS-Cov2 ayant reçu de l'anakinra en sous cutané et a étudié son effet sur une issue

principale composite comprenant l'admission aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique invasive ou le décès. L'effet de traitement de l'anakinra est resté significatif dans l'analyse multivariée (HR 0,22 [IC 95% 0,10-0,09]; $p = 0,0002$).

Ces résultats trouvent une corrélation statistiquement significative entre l'Anakinra et la mortalité en revanche tous ces études mentionnées n'avaient pas un contrôle sur la co-médication.

Les autres publications concernent des séries de cas, sont limitées par leur taille, l'absence de contrôle sur les co-médications et l'absence de groupe de contrôle, à titre d'exemple l'étude menée par Pontali et al et qui rapportent une série de 5 cas présentant une pneumonie modérée à sévère SARS-Cov2 ayant reçu des hautes doses d'anakinra en plus du traitement standard (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir, oxygénothérapie et CPAP). Toutes ont montré une amélioration rapide des paramètres inflammatoires et des besoins en O₂ et ont pu regagner leur domicile entre 6 et 13 jours après le début du traitement d'anakinra. A noter que 3/5 patients ne présentaient pas de comorbidités et que l'âge des patients était plutôt jeunes (40 à 62 ans).

Egalement Aouba A et al (CHU Caen, France) rapportent leur expérience chez neuf patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère traités avec une dose faible d'anakinra sous cutané. On constate une amélioration sur les paramètres inflammatoires (CRP, ferritine) et les besoins en oxygène chez 8 patients, tandis que le neuvième a présenté une insuffisance respiratoire aiguë après la première dose d'anakinra, entraînant un arrêt prématuré et une admission en unité de soins intensifs. Ce résultat n'a pas été considéré comme lié au traitement d'anakinra. Les neuf patients étaient en vie au cours du suivi de 11 jours. Il n'y a pas eu d'effets indésirables significatifs. [171]

Au total la majorité des données publiées affirment l'effet bénéfique de l'anakinra sur l'amélioration des résultats biologiques de l'hyperinflammation chez les patients COVID-19 gravement malades pourtant un essai contrôlé randomisé est justifié pour tirer des conclusions sur les effets de l'anakinra sur les résultats cliniques.

IV. Limites de l'étude :

Cette étude présente plusieurs limites :

- En raison du moment critique de la pandémie et des ressources limitées pour mener des recherches à ce moment-là, la collection et l'archivage des données n'étaient pas effectué pour tous les patients qui ont été hospitalisés au sein du service à cause d'une pneumonie au SARSCPv-2, par conséquent 100 patients ont été exclus de l'étude (ce qui pourrait différer les résultats).
- La puissance statistique limitée en raison du nombre relativement faible de patients, empêche de tirer des conclusions liées à la présence ou à l'absence d'efficacité des traitements étudiés sur les paramètres de résultats cliniques.
- Il n'y avait pas un contrôle sur la co-médication ce qui présente un biais clair. Certains patients ont reçu d'autres traitements qui peuvent influencer de façon favorable ou bien défavorable le pronostic final du patient.
- IMC non précisé : vu l'état des malades admis limitant ainsi l'utilisation de balances ainsi que l'utilisation de lits non calibrables, le poids et la taille des malades n'ont pas été précisés sur les dossiers de la plupart des malades. C'est pour ça la variable d'obésité n'a pas été bien analysé et peut expliquer en partie les résultats de l'analyse.

En raison de la conception de l'étude, les raisons qui déterminent les approches thérapeutiques (agents antiviraux, anti-interleukine-1, corticostéroïdes...) ou les thérapies adjuvants (décubitus dorsal, latéral..) utilisées n'étaient pas analysables.

- La prise en charge ventilatoire, n'est pas incluse dans notre étude en outre plusieurs contraintes ont retentit sur le choix de la technique ventilatoire, notamment le nombre d'appareils d'ONHD, donc certains malades ont été mis sous VNI.



CONCLUSION



La Covid-19 s'avère être une maladie complexe, car virale, puis inflammatoire. Il apparaît indispensable d'identifier des éléments cliniques et paracliniques considérés comme facteurs de risque afin d'identifier les patients infectés les plus à risque de présenter une forme grave de la maladie, et nécessitant donc davantage de soins. Le traitement, est dépendant de la gravité de l'atteinte. Parfois restreint à l'administration d'un antipyrétique, il peut aller jusqu'à une prise en charge très spécialisée en réanimation.

Dans notre série, plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été retrouvés, en premier lieu les facteurs sociodémographiques ensuite les facteurs cliniques et paracliniques. Concernant les traitements spécifiques étudiés, il s'avère que ni l'ANAKINRA ni l'association médicamenteuse LOPINAVIR/RITONAVIR, n'ont significativement amélioré le pronostic des patients de notre série, cependant aucun effet secondaire majeur en relation avec ces deux médicaments, n'a été noté durant toute la période de l'étude. Les résultats retrouvés, concordent avec les données publiées dans différentes études, sauf pour l'ANAKINRA dont on n'a pas trouvé un intérêt majeur dans l'amélioration du pronostic des patients.

Les informations retrouvées dans cette étude, ont apporté des éléments importants de connaissances cliniques, thérapeutique et logistiques à l'arsenal de l'équipe de réanimation de l'hôpital MILITAIRE MOULAY ISMAIL-MEKNES ; améliorant ainsi la prise en charge globale des patients COVID-19 au niveau de l'hôpital.



RESUME



RESUME

Décembre 2019 a marqué le début de la pandémie de maladie à nouveau coronavirus 2019 (COVID-19) qui depuis, s'est propagée partout au monde avec plus de 434 M millions de cas confirmés et plus de 5,94 M millions de décès à la date du 28 Février 2022.

Environ 5 % des patients développent un état critique nécessitant une hospitalisation en réanimation.

L'objectif de cette étude est d'identifier les principaux facteurs épidémiologiques cliniques et paracliniques prédictifs de mortalité liée au COVID-19 et d'évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance des anti-interleukine-1 et des antirétroviraux LOPINAVIR/RITONAVIR, chez les patients atteints de pneumonie sévère à COVID-19 au sein du service de réanimation à l'hôpital MILITAIRE MOULAY ISMAIL- MEKNES.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée sur une période de 19 semaines durant la période de la deuxième vague (Delta), incluant 68 patients hospitalisés au sein du service de réanimation de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès,

Toutes les données sont collectées à partir des dossiers médicaux des malades, incluant les paramètres démographiques, la conduite diagnostique, ainsi que tous les éléments de la prise en charge.

Résultats :

L'âge moyen de notre série était de 66.18 ans, avec une prédominance des patients admis de sexe masculin (69%). Le taux de mortalité retrouvé dans notre série était de 79.4%.

Comparativement aux données de la littérature, plusieurs facteurs ont été identifiés comme prédictifs de mortalité en analyse univariée :

- Facteurs sociodémographiques: L'âge : (OR = 2.6 ; IC à 95% 1.2–15.11 p= 0.02), le sexe masculin : (OR= 2.6 ; IC à 95% 0.77–8.67 p=0.01), la non vaccination : (OR = 11.05 ; IC à 95% :2.23–54.62 ; P<0.0001), sont associés à une surmortalité.
- Comorbidités associées : l'HTA (OR=4.6 ; IC 95% 1.27–16.68 ; P=0.014), le diabète (OR 3.94 ; IC 95% 0.98–15.75 ; P=0,041), maladie cardiovasculaire (hors l'HTA) (OR : 1.7 ; IC 95% 0.42–6.78 ; P=0.031) sont significativement corrélés à un risque de décès plus élevé.
- Bilan biologique à l'admission : Lymphopénie (OR 10.625 ; IC 95% 2.11–53.35 ; p<0.0001), CRP (OR : 10.4 ; IC à 95% 1.67–64.6 ; p=0.003), FERRITINEMIE (OR = 17,0 IC à 95% 1,7–553,3, P = 0,03), D-dimères : (OR.9.72 ; IC à 95% 2.57–37.14 ; p<0.0001), sont significativement des facteurs de mauvais pronostic
- Imagerie : une étendue importante des images scannographiques exposait un risque de décès plus élevé TDM (OR=6.5 IC à 1.76–23.93 ; P=0,02).

Cependant aucun facteur étudié n'a été retrouvé statistiquement significatif dans l'analyse multi-variée sauf la vaccination qui est identifié comme un facteur protecteur statistiquement très significatif dans l'analyse univarié (p<0.0001) et multivarié (p=0.006).

Concernant les traitements spécifiques étudiés, il s'avère que ni l'ANAKINRA ni l'association médicamenteuse LOPINAVIR/RITONAVIR, n'ont significativement amélioré le pronostic des patients de notre série, cependant aucun effet secondaire majeur en relation avec ces deux médicaments, n'a été noté durant toute la période de l'étude.

Conclusion :

Dans notre série, plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été retrouvés, en premier lieu les facteurs sociodémographiques ensuite les facteurs cliniques et paracliniques.

Ces constatations sont en adéquations avec les données de la littérature qui ont identifié ces facteurs sociodémographiques, clinique et biologiques comme facteurs pronostiques de formes graves ou de décès de la maladie. Concernant les traitements spécifiques étudiés, on trouve une concordance avec les données publiées à-propos des antirétroviraux LOPINAVIR/RITONAVIR, cependant on trouve une discordance avec les données publiées concernant l'efficacité de l'ANAKINRA.

ABSTRACT

December 2019 marked the beginning of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease pandemic that has since spread worldwide with more than 434M confirmed cases and more than 5.94M deaths as of February 28, 2022.

Approximately 5% of patients develop a critical condition requiring hospitalization in intensive care.

The objective of this study is to identify the main clinical and paraclinical epidemiological factors predictive of mortality related to COVID-19 and to evaluate the efficacy as well as the tolerance of anti-interleukin-1 and antiretrovirals LOPINAVIR/RITONAVIR, in patients with severe COVID-19 pneumonia within the resuscitation department at MILITARY MOULAY ISMAIL- MEKNES hospital.

Material and methods:

This is a retrospective descriptive and analytical study conducted over a period of 19 weeks during the second wave (Delta), including 68 patients hospitalized in the intensive care unit of the MOULAY Ismail Military Hospital in Meknes .All data were collected from the patient's medical records, including demographic parameters, diagnostic conduct, as well as all elements of management.

Results:

The average age of our series was 66.18 years, with a predominance of male patients admitted (69%). The mortality rate in our series was 79.4%.

Compared to the literature, several factors were identified as predictive of mortality in univariate analysis:

- Socio-demographic factors: Age: (OR = 2.6; 95% CI 1.2–15.11 p= 0.02), male sex: (OR= 2.6; 95% CI 0.77–8.67 p=0.01), non-vaccination: (OR = 11.05; 95% CI: 2.23–54.62; P<0.0001), were associated with excess

mortality.

- Associated comorbidities: hypertension (OR=4.6; 95% CI 1.27–16.68; P=0.014), diabetes (OR 3.94; 95% CI 0.98–15.75; P=0.041), cardiovascular disease (excluding hypertension) (OR: 1.7; 95% CI 0.42–6.78; P=0.031) are significantly correlated with a higher risk of death.
- Biological workup on admission: Lymphopenia (OR 10.625; 95% CI 2.11–53.35; p<0.0001), CRP (OR: 10.4; 95% CI 1.67–64.6; p=0.003), FERRITINEMIA (OR = 17.0 95% CI 1.7–553.3, P=0.03), D-dimer: (OR.9.72; 95% CI 2.57–37.14; p<0.0001), are significantly poor prognostic factors
- Imaging: a large extent of scannographic images exposed a higher risk of death CT (OR=6.5 CI 1.76–23.93; P=0.02).

However, none of these factors was found to be statistically significant in the multivariate analysis except for vaccination, which was identified as a highly significant protective factor in both the univariate (p<0.0001) and multivariate (p=0.006) analysis.

Concerning the specific treatments studied, it turns out that neither ANAKINRA nor the drug combination LOPINAVIR/RITONAVIR, significantly improved the prognosis of the patients in our series, however no major side effects in relation to these two drugs, were noted during the entire study period.

Conclusion:

In our series, several predictive factors of mortality were found, in the first place sociodemographic factors then clinical and paraclinical factors.

These findings are in line with the data of the literature which identified these sociodemographic, clinical and biological factors as prognostic factors of severe forms or death of the disease. Concerning the specific treatments studied, we find concordance with the published data concerning the antiretrovirals LOPINAVIR/RITONAVIR, however we find discordance with the published data concerning the efficacy of ANAKINRA.

ملخص:

شهد ديسمبر 2019 بداية انتشار جائحة فيروس كورونا المستجد (كوفيد19) وانتشر حول العالم منذ ذلك الوقت مسبباً جائحة عالمية، ومنذ بداية الجائحة ولغاية بداية شهر مارس 2022، تم الإبلاغ عن أكثر من 434 مليون إصابة حول العالم ، مما أدى إلى أكثر من 5,94 مليون حالة وفاة. و تقدر نسبة الحالات الحرجة و التي تستدعي العلاج في وحدة العناية المركزة داخل أحد المستشفيات 5% من مجموع حالات الإصابة.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العوامل الوبائية السريرية وشبه السريرية الرئيسية التي تنبئ بالوفيات المتعلقة بكوفيد19، و تقييم نسبة الفعالية والاعراض الجانبية المحتملة للأناكينرا من جهة والذي هو دواء مضاد لمستقبل إنترلوكين 1، ومضاد الفيروسات لوبينافير/ريتونافير من جهة ثانية و الذي يباع بالاسم التجاري كاليترا .

وتشمل هذه الدراسة المرضى الذين يعانون من الالتهاب الرئوي الحاد كوفيد 19 و الذين تم نقلهم إلى قسم الإنعاش بالمستشفى العسكري المولى إسماعيل بمدينة مكناس .

الوسائل و الطرق :

يتعلق الأمر بدراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي أجريت على مدى 19 أسبوعاً خلال الموجة الثانية لكوفيد19 (الموجة دلتا) . وتشمل الدراسة 68 مريضاً تم علاجهم بقسم العناية المركزة في المستشفى العسكري المولى إسماعيل بمدينة مكناس ، و تم جمع كافة البيانات من السجلات الطبية للمرضى ، بما في ذلك المعايير الديموغرافية ، و الإجراءات التشخيصية ، وكذلك جميع عناصر الرعاية.

النتائج :

كان متوسط العمر في سلسلتنا 66.18 عاماً، مع وجود أغلبية للمرضى الذكور (69%). أما فيما يخص معدل الوفيات فقد بلغ 79.4%.

مقارنة بالبيانات الواردة في مختلف الدراسات، تم تحديد عدة عوامل على أنها مؤشرات تنبؤية للوفاة في التحليل أحادي

لمتغير :

• العوامل الاجتماعية والديموغرافية: العمر المتقدم: (OR = 2.6 ؛ 95% CI 1.2-15.11 p = 0.02) ، جنس

الذكور: (OR = 2.6 ؛ 95% CI 0.77-8.67 p = 0.01) ، غير الملقحين: (OR = 11.05 ؛ 95%

، مرتبطة بزيادة معدل الوفيات. (P < 0.0001 ؛ CI: 2.23-54.62)

• الأمراض المصاحبة: ارتفاع ضغط الدم (OR = 4.6 ؛ CI 95% 1.27-16.68 ؛ P = 0.014) ، مرض السكري (OR 3.94 ؛ CI 95% 0.98-15.75 ؛ P = 0.041) ، أمراض القلب والأوعية الدموية (باستثناء ارتفاع ضغط الدم) (OR: 1.7 ؛ CI 95% 0.42-6.78 ؛ P = 0.031) كل هذه العوامل ترتبط ارتباطًا وثيقًا بخطر الموت.

• التقييم البيولوجي الأولي : قلة اللبغاويات (OR 10.625 ؛ CI 95% 2.11-53.35 ؛ p <0.0001) ، CRP (OR: 10.4 ؛ CI 95% 1.67-64.6 ؛ p = 0.003) ؛ FERRITINEMIA (OR = 17.0 95 ، p = 0.003) ؛ D-dimer: (OR.9.72 ، P = 0.03) ، -553.3 ، هم عوامل يزيدون من خطر الوفاة بشكل ملحوظ.

- التصوير المقطعي: كلما زاد حجم الضرر الرئوي الذي يظهر في التصوير المقطعي و الذي يسببه فيروس كورونا المستجد، كلما زاد خطر الموت. (OR = 6.5 CI 1.76-23.93) (P = 0.02).
بينما، لم يتم العثور على أي من هذه العوامل ذات دلالة إحصائية في التحليل متعدد المتغيرات باستثناء التطعيم، والذي تم تحديده كعامل وقائي مهم للغاية في كل من التحليل أحادي المتغير (p <0.0001) و التحليل متعدد المتغيرات (p = 0.006).
فيما يتعلق بالعلاجات المحددة التي تمت دراستها ، اتضح أنه لا الأناكينرا، ولا تركيبة الأدوية لوبينافير/ريتونافير، حسنت بشكل ملحوظ حالة المرضى في سلسلتنا ، بينما لم يتم تسجيل أي آثار جانبية خطيرة تتعلق بهذين العقارين طيلة فترة الدراسة بأكملها.

خاتمة:

في سلسلتنا ، تم العثور على العديد من العوامل التنبؤية للوفيات ، في المقام الأول العوامل الاجتماعية والديموغرافية ثم العوامل السريرية وشبه السريرية.

تتوافق النتائج التي توصلنا إليها من خلال هذا العمل ، مع البيانات والدراسات المنشورة، و التي حددت بدورها نفس العوامل الاجتماعية والديموغرافية والسريرية والبيولوجية كعوامل تنبؤية للأشكال الحادة للمرض أو الوفاة.
فيما يتعلق بفعالية الدواءين الذين تمت دراستهما ، وجدنا تطابقًا مع البيانات المنشورة المتعلقة بفعالية مضادات الفيروسات القهقرية لوبينافير/ريتونافير، بينما نجد تناقضًا مع البيانات المنشورة بشأن فعالية الأناكينرا.



ANNEXES



Paramètres anamnestiques:

Nom/prénom	
Sexe	
Age	
Date d'apparition des premiers signes cliniques	
Date du diagnostic	
Date d'admission	

Terrain et comorbidités:

Antécédents :		Traitement en cours :
HTA	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Diabète	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Pathologie cardio-vasculaire	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Immunodépression	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Néoplasie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Insuffisance rénale chronique		

	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Insuffisance hépatique chronique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Pathologie pulmonaire chronique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Pathologie rhumatologique chronique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Obésité	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	IMC :
Tabagisme	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Durée :
Statut vaccinal	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Type de vaccin
AUTRES :		

Symptomatologie Clinique initiale:

<u>Signes généraux</u>	Fièvre Asthénie Myalgies	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<u>Respiratoires</u>	Toux : Dyspnée/tachypnée Douleurs thoraciques	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<u>Signes neurologiques et neurosensoriels</u>	Céphalées Troubles de conscience Anosmie /Agueusie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<u>Signes digestifs</u>	Diarrhée Vomissement Douleurs abdominales	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Paramètres vitaux à l'admission :

GCS :	FC :	FR :	SpO2 :	T° :	PAS/PAD :
-------	------	------	--------	------	-----------

Statut virologique :

PCR :	Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/>
Sérologie virale :	Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/>

TDM THORACIQUE :

TDM THORACIQUE : étendue des lésions	<input type="checkbox"/> Atteinte <10% du parenchyme
	<input type="checkbox"/> Atteinte de 10% à 25% du parenchyme
	<input type="checkbox"/> Atteinte de 25% à 50% du parenchyme
	<input type="checkbox"/> Atteinte de 50% à 75% du parenchyme
	<input type="checkbox"/> Atteinte de >75% du parenchyme

Biologie :

Bilan demandé	t0	J+2	J+7
NFS			
Ionogramme			
urée			
Creat			
GOT			
GPT			
CRP			
Férritinémie			
Procalcitonine			
D-dimères			
Fibrinogène			
LDH			
Troponine			

PRISE EN CHARGE :

Position	
Décubitus ventral	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Tolérance	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Voie d'abord :	
Veineuse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Gastrique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
vésicale	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Monitoring	
Non invasive	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
invasive	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Alimentation	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Alimentation	
AOL	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
GAVAGE	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Parentéral	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Oxygénothérapie :

Oxygénothérapie : A l'admission	
Interface	<input type="checkbox"/> Lunette d'oxygène <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Masque à haute concentration <input type="checkbox"/> Oxygénothérapie haut débit par canule nasale <input type="checkbox"/> Ventilation non invasive
Débit d'oxygène maximal reçu	
Evaluation	

Traitement médicamenteux:

Traitement médicamenteux		
Protocole national	reçu	
ATB	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Durée :
Corticothérapie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Durée :
Anticoagulant	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Durée :
LOPINAVIR/RITONAVIR	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
ANAKINRA	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

Annexe 02 : score de CHARLSON ajusté à l'âge :

Items :	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1	
Insuffisance cardiaque congestive	1	
Maladies vasculaires périphériques	1	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplégie)	1	
Démence	1	
Maladies pulmonaires chroniques	1	
Maladies du tissu conjonctif	1	
Ulcère œsogastroduodéal	1	
Diabète sans complication	1	
Maladies hépatiques légères	1	
Maladies rénales modérés ou sévères	2	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2	

Hémiplégie	2	
Cancer	2	
Leucémie	2	
Lymphome	2	
Myélome multiple	2	
Maladies hépatiques modérés sévères	3	
Tumeurs métastatiques	6	
SIDA	6	
Age (en années) :		
41-50		
51-60		
61-70		
>70		

Score total :	
Evaluation (survie estimée à 10 ans)	<input type="checkbox"/> 0=98%
	<input type="checkbox"/> 1=96%
	<input type="checkbox"/> 2=90%
	<input type="checkbox"/> 3=77%
	<input type="checkbox"/> 4=53%
	<input type="checkbox"/> 5=21%
	<input type="checkbox"/> 6=2%
	<input type="checkbox"/> >6=0%
Date de l'évaluation :	



BIBLIOGRAPHIE



- [1]. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
- [2]. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163–188. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001
- [3]. McIntosh K, Peiris JSM. Coronaviruses. In: *Clinical Virology*, 3rd ed, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, Washington, DC 2009. p.1155
- [4]. Woo PC, Lau SK, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009 Oct;234(10):1117–27. doi:10.3181/0903-MR-94
- [5]. Kerr JR, Taylor–Robinson D. David Arthur John Tyrrell CBE: 19 June 1925 – 2 May 2005. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 2007;53:349–363. doi:10.1098/rsbm.2007.0014
- [6]. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Nov;24(11 Suppl):S223–7. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60
- [7]. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [8]. Xiao K., Zhai J., Feng Y., Zhou N., Zhang X., Zou J.J. Isolation of SARS–CoV–2–related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature.* 2020;583:286–289. [PubMed] [Google Scholar]

- [9]. Yang S., Shan T., Xiao Y., Zhang H., Wang X., Shen Q. Digging metagenomic data of pangolins revealed SARS-CoV-2 related viruses and other significant viruses. *J Med Virol.* 2021;93:1786-1791. [PubMed] [Google Scholar]
- [10]. Lam T.T., Jia N., Zhang Y.W., Shum M.H., Jiang J.F., Zhu H.C. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020;583:282-285. [PubMed] [Google Scholar]
- [11]. Starr T.N., Greaney A.J., Hilton S.K., Ellis D., Crawford K.H.D., Dingens A.S. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell.* 2020;182:1295-1310. [e20] [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [12]. Hul V., Delaune D., Karlsson E.A., Hassanin A., Putita Ou Tey P.U., Baidaliuk A. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. *BioRxiv.* 2020 DOI : 10.1101/2021.01.26.428212. [CrossRef] [Google Scholar]
- [13]. Murakami S., Kitamura T., Suzuki J., Sato R., Aoi T., Fujii M. Detection and Characterization of Bat Sarbecovirus Phylogenetically Related to SARS-CoV-2, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:3025-3029. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [14]. Wacharapluesadee S., Tan C.W., Maneern P., Duengkae P., Zhu F., Joyjinda Y. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun.* 2021;12:972. DOI : 10.1038/s41467-021-21240-1. [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- [15]. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:259-65.
- [16]. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018;419:1-42
- [17]. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. CryoEM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3.
- [18]. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382(16):1564-7.
- [19]. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- [20]. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARSCoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020:e203786, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
- [21]. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.
- [22]. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>.

- [23]. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020:e204621, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- [24]. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 [S0092867420302294].
- [25]. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
- [26]. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2).
- [27]. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020:1-3
- [28]. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-34
- [29]. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- [30]. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.

- [31]. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 [S0092867420302294]
- [32]. Pécheur È-I, Polyak SJ. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *Med Sci MS* 2016;32:1056-9.
- [33]. Khamitov RA, Loginova SI, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol* 2008;53:9-13.
- [34]. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
- [35]. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa237, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237..>
- [36]. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1608-21.
- [37]. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.

- [38]. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;49:105
- [39]. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>.
- [40]. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs. low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857
- [41]. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4875-84
- [42]. Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications.
- [43]. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.

- [44]. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786
- [45]. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-99.
- [46]. Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. Johnson & Johnson; 2020 <https://www.jnj.com/lackof-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
- [47]. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9(2), e00221-1
- [48]. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. PubMed: <https://pubmed.gov/29511076>. Full-text:
- [49]. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32275812>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- [50]. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32281114>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/phar.2403>

- [51]. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269–271. PubMed: <https://pubmed.gov/32020029>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- [52]. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: <https://pubmed.gov/31924756>. Full-text:
- [53]. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Posted March 27, medRxiv. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- [54]. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018 May;153:85–94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- [55]. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- [56]. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 22:107512. PubMed: <https://pubmed.gov/32097670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>

- [57]. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2019 Jun 25. pii: 5523209. PubMed: <https://pubmed.gov/31925415>. Full-text:
- [58]. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: <https://pubmed.gov/24013700>. Full-text:
- [59]. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- [60]. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016;19:181-93.
- [61]. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.
- [62]. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *MedRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>

- [63]. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
- [64]. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653-9
- [65]. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-74.
- [66]. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- [67]. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.
- [68]. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.
- [69]. Allison SJ. SARS-CoV-2 infection of kidney organoids prevented with soluble human ACE2. *Nat Rev Nephrol* 2020;1, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0291-8>.
- [70]. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006;124:767-82.

- [71]. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
- [72]. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006;25:373-81.
- [73]. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: S53-72.
- [74]. Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 2007;361:18-26.
- [75]. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 2006;80:5927-40
- [76]. Barber GN, STING: infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015;15:760-70.
- [77]. Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y, et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory
- [78]. Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S, The SARS. Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PloS One* 2009;4:e8342.

- [79]. Wathelet MG, Orr M, Frieman MB, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 2007;81:11620–33.
- [80]. Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF- κ B signaling. *J Virol* 2009;83:6689–705
- [81]. Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, SanchezAparicio MT, García-Sastre A, et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog* 2018;14:e1006838
- [82]. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol* 2020.
- [83]. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 2020.
- [84]. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARSCoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
- [85]. Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- β in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:2696–701.

- [86]. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
- [87]. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
- [88]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 [S0140673620305663].
- [89]. Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNFalpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res* 2007;128:1-8.
- [90]. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARSCoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7809-14.
- [91]. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- [92]. Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>.

- [93]. Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo I, Miao VN, Cao Y, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30500-6. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.
- [94]. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- [95]. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):533-5.
- [96]. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
- [97]. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74.
- [98]. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
- [99]. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>

- [100]. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020;323(16):1582-9.
- [101]. Luo F, Liao F-L, Wang H, Tang H-B, Yang Z-Q, Hou W. Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine. *Viol Sin* 2018;33:201-4.
- [102]. Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shna S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.21.990770>.
- [103]. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>. S0735-1097.
- [104]. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>
- [105]. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, Mancini N, Carletti S, Lazzarin A, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis* 2004;10:413-8.
- [106]. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9.

- [107]. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17:1989-94.
- [108]. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) treatment for COVID-19 associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14828>.
- [109]. Jager S, Cimermancic P, Gulbahce N, et al. Global landscape of HIV-human protein complexes. *Nature* 2011 ; 481 : 365-370.
- [110]. Lapatto R, Blundell T, Hemmings A, et al. X-ray analysis of HIV-1 proteinase at 2.7 Å resolution confirms structural homology among retroviral enzymes. *Nature* 1989 ; 342 : 299-302
- [111]. <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- [112]. <https://eacs.sanfordguide.com/>
- [113]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0289228.htm>
- [114]. Choy K-T et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786.
- [115]. Yamamoto N et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004 ;318 (3) :719-72
- [116]. Chu C et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004 ;59(3): 252-256.

- [117]. Sheahan TP et al. Comparative Therapeutic Efficacy of Remdesivir and Combination Lopinavir, Ritonavir, and Interferon Beta Against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020 ;11(1):222.
- [118]. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, Yu W, Zhang J *Int J Infect Dis.* 2020 Jun; 95():183–191
- [119]. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R *J Med Virol.* 2020 Jul; 92(7):797–806.
- [120]. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z, Xia J *J Infect.* 2020 Jul; 81(1):e1–e5.
- [121]. Covid-19 – The Search for Effective Therapy. Baden LR, Rubin EJ *N Engl J Med.* 2020 May 7; 382(19):1851–1852.
- [122]. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.
- [123]. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396: 1345–52.
- [124]. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir, 29 June 2020, available on https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf
- [125]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

- [126]. Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results WHO,
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
- [127]. Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupe-de-traitements/40087/>.
- [128]. <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/05/INSERM-Point-de-situation-discovery-14-05-20.pdf>
- [129]. Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results WHO,
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
- [130]. Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments *Lancet Infectious Disease* .Volume 20, ISSUE 4, P400-402, April 01, 2020
- [131]. Karakike E1, Giamarellos-Bourboulis EJ1. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019 Jan 31;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055. eCollection 2019.
- [132]. Thomas Huet, MD et al (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The lancet rheumatology*. Published:May 29, 2020DOI:[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- [133]. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-71
- [134]. MontgomeryRR,ShawAC.Paradoxicalchangesininnateimmunityinaging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):937-43)

- [135]. Ghosh S, Klein RS. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J. Immunol.* 2017;198:1782–1790. doi: 10.4049/jimmunol.1601166. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [136]. Bukowska A, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2017;242:1412–1423
- [137]. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-665.
- [138]. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34: 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- [139]. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;20:30136-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- [140]. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1875–1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.

- [141]. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-545.
- [142]. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403
- [143]. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print March 27, 2020]
- [144]. *Anaesth Crit Care Pain Med* . 2021 Aug;40(4):100931. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100931. Epub 2021 Jul 10.
- [145]. Mejía, Fernando et al. "Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru." *PloS one* vol. 15,12 e0244171. 28 Dec. 2020, doi:10.1371/journal.pone.0244171
- [146]. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Biomark Res.* 2020;8:37.
- [147]. Kazemi E., Nejat R., Ashkan F. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*
- [148]. Jiang S.-Q., Huang Q.-F., Xie W.-M. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J*

- [149]. Zhang B., Zhou X., Qiu Y. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235458.
- [150]. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020:S0163-4453(20)30170-5.
- [151]. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
- [152]. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- [153]. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
- [154]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- [155]. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70.

- [156]. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020
- [157]. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020:M20-0533
- [158]. Liu F., Li L., Xu M. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
- [159]. Ferrari D., Motta A., Strollo M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1095-1099.
- [160]. Kazemi E., Nejat R., Ashkan F. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):17.
- [161]. Procalcitonin levels predict infectious complications and response to treatment in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy *Eur. J. Surg. Oncol.*, 42 (2016), pp. 234-243, 10.1016/j.ejso.2015.10.004
- [162]. J.J. Choi, M.W. McCarthy Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 18 (2018), pp. 27-34, 10.1080/14737159.2018.1407244
- [163]. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.

- [164]. I zcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. PLOS ONE. 2020;15:e0241955.
- [165]. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) Biomark Res. 2020;8:37.
- [166]. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. Invest Radiol. 2020;55:332-339.
DOI:10.1097/RLI.0000000000000674.
- [167]. Li K., Wu J., Wu F., Guo D., Chen L., Fang Z. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020;55(6):327-331. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- [168]. Yang R., Li X., Liu H., Zhen Y., Zhang X., Xiong Q. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. Radiol Cardiothoracic Imaging. 2020;2(2):e200047
- [169]. N Engl J Med . 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18
- [170]. <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/kaletra-et-covid-19.pdf>
- [171]. <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anakinra-et-covid-19.pdf>
- [172]. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-coronavirus-covid-19-en-images_141916#animatedModal

[173]. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/covid-19-physiopathologie-dune-maladie-a-plusieurs-visages>

[174]. Iba, Toshiaki MD1; Levy, Jerrold H. MD2; Levi, Marcel MD3; Connors, Jean Marie MD4; Thachil, Jecko MD5 Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019, Critical Care Medicine: September 2020 – Volume 48 – Issue 9 – p 1358–1364.



أطروحة رقم 22/108

سنة 2022

العمل المسببة للوفيات وفعالية الأناكينرا ومضاد 19 الفيروسات اوبينافير/ ريتونافير لدى الحالات الحرجة لكوفيد

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/08

من طرف

السيد إلياس المرابط
المزداد في 11 يوليوز 1996 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

كوفيد 19 - الانعاش - الأناكينرا - لوبينافير- ريتونافير

الجنة

السيد نبيل قنجاج..... الرئيس
أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد جواد لوتيد..... المشرف
أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش

السيد نوفل هوارى.....
أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش

السيد فؤاد عطواني..... أعضاء
أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية

السيد علي زينبي.....
أستاذ مبرز في الطب الباطني