



SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE
DE MÉDECINE INTERNE

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE
ISSN 139-2335X

N° 10 - Juin 2020

NUMÉRO SPÉCIAL

L'INTERNISTE FACE À LA COVID 19

Coordinateurs du numéro : Pr Mammeri - Pr Tebaibia

Editorial

Mises au point :

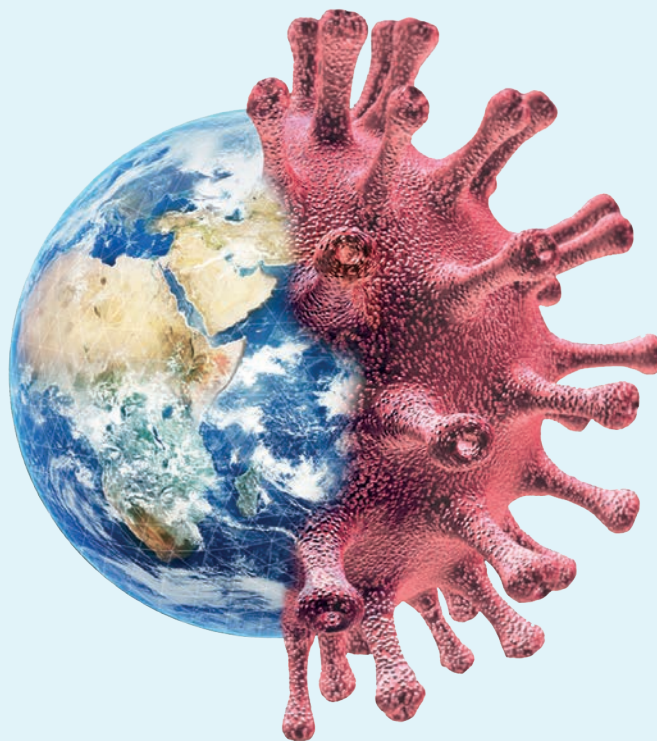
- La réponse immunitaire anti-SARS-COV-2
- Place de l'échographie pulmonaire dans le diagnostic de la Covid 19
- Les manifestations extra pulmonaires de la Covid 19
- Diabète et Covid 19
- Maladies cardiovasculaires et Covid 19
- Obésité et Covid 19
- Rhumatismes inflammatoires chroniques et Covid 19
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et Covid 19
- Maladie thromboembolique veineuse et Covid 19
- Covid 19 chez l'enfant

Articles originaux :

- Innocuité et efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid 19 : expérience de l'hôpital ELBIAR
- Les manifestations digestives de la Covid 19 : étude prospective de 160 patients

Cas rapportés :

- Covid 19 et maladie de Waldenström : à propos de deux cas



REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

Directeur de publication

Pr Amar Tebaibia

Coordinateurs de rédaction

Pr Amel Mammeri

Pr Amar Tebaibia

Comité de lecture

**Tebaibia A, Mammeri A, Zekri S,
Djenouhat K, Bouali F, Benrabah W,
Taleb A, Ammi M, Lotfi Makhoulouf, Sari Z.**

Conseillers Scientifiques

**Belhadj M, Benfenatki N, Berrah A,
Malek R, Ayoub S, Biadh A, Oumnia N,
Guermaz R, Otmani F, Lahcene M,
Zekri S, Chibane A, Hakem D,
Boukhris N, Medjari S, Taharbouchet
B, Boudjella MA, Sari Z.**

Bureau de la Société Algérienne de médecine interne :

Président : **Pr A.Tebaibia**

Vice-Président : **Pr S.Taharbouchet**

Vice-Président : **Pr F.Bouali**

Vice-Président : **Pr A.Yahia Berrouiguet**

Vice-Président : **Pr A. Chami**

Secrétaire général : **Dr L.Makhoulouf**

Secrétaire général adjoint : **Pr A.Taleb**

Trésorier : **Dr A. Larbi bouamrane**

Trésorier Adjoint : **Pr M. Ibrir Khati**

Assesseur : **Pr R. Rayane, D Mouats**

Site de la SAMI :

www.samidz.com,

E-mail de la revue :

ramirevuesami@gmail.com.

Conception :

www.sublicom.dz

Sommaire

- P. 03** La réponse immunitaire anti-SARS-COV-2
- P. 06** Place de l'échographie pulmonaire dans le diagnostic de la Covid 19
- P. 09** Les manifestations extra pulmonaires de la Covid 19
- P. 14** Diabète et Covid 19
- P. 17** Maladies cardiovasculaires et Covid 19
- P. 24** Obésité et Covid 19
- P. 28** Rhumatismes inflammatoires chroniques et Covid 19
- P. 29** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et Covid 19
- P. 30** Maladie thromboembolique veineuse et Covid 19
- P. 34** Covid 19 chez l'enfant
- P. 37** Innocuité et efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid 19 : expérience de l'hôpital ELBIAR
- P. 42** Les manifestations digestives de la Covid 19 : étude prospective de 160 patients
- P. 44** Covid 19 et maladie de Waldenström : à propos de deux cas

Editorial

Pr A. Tebaibia

Chef de service de médecine interne, EPH ELBIAR
Président de la société Algérienne de médecine interne

C'est un plaisir et un honneur pour moi de présenter le numéro 10 de la RAMI. La publication de ce numéro coïncide avec l'aggravation de la tragédie mondiale de la pandémie du Covid-19 qui a profondément affecté l'ensemble des activités médicales et socio-économiques, dans notre pays et dans le monde entier.

Au cours des premiers mois de la pandémie, nous en savions peu sur la transmission ou la gravité de cette maladie infectieuse émergente. À mesure que le nombre de cas augmentait, de nombreux traitements ont été utilisés sans preuve scientifique. Nous n'avions guère d'autre choix que de prendre des décisions basées sur des données d'observation.

Ce numéro spécial de la RAMI, entièrement consacré à cette tragédie, contient des thématiques intéressantes et variées sur la Covid-19. Les informations contenues dans ce numéro sont basées sur des données scientifiques récentes.

Le professeur Djenouhat nous expliquera les mécanismes pathogéniques de l'infection au SARS COV2, la réponse immunitaire vis-à-vis du coronavirus ainsi que les différents moyens diagnostiques. D'autres mises au point, traitées par des collègues cliniciens ayant une grande expérience dans la lutte anti-Covid-19, seront consacrées à l'étude des différents aspects cliniques de cette maladie émergente tout en insistant sur les atteintes extra pulmonaires, cardiovasculaires et digestives.

D'autres collègues, très impliqués dans la prise en charge de la covid-19, traiteront les particularités cliniques et pronostiques de cette pathologie chez les patients à haut risque cardiovasculaire comme les diabétiques, les obèses et ceux porteurs de maladies inflammatoires chroniques, sans oublier les particularités de la maladie chez l'enfant.

Deux articles attirent particulièrement notre attention sur l'efficacité et l'innocuité de certaines thérapeutiques quant à la prévention des formes graves de la Covid-19, en l'occurrence l'intérêt des anticoagulants et de l'hydroxychloroquine. Il s'agit d'une expérience de la vraie vie du service de médecine interne de l'établissement public hospitalier d'El Biar (ex. Birtraria) qui mérite d'être étudiée.

J'espère que cette production scientifique vous sera bénéfique et vous servira de support pour la lutte contre cette pathologie qui n'est pas prête à nous quitter de si tôt. Comme beaucoup d'autres, nous nous attendons à des mois difficiles pour gérer cette maladie.

Mais nous nous en tenons à la certitude que cette pandémie finira un jour. D'ici là, nous continuerons à vous apporter les meilleures informations pour prendre en charge efficacement vos patients.

La réponse immunitaire anti-sars-cov-2 : l'essentiel pour le clinicien

K. Djenouhat

Service de Biologie Médicale, EPH de Rouiba, Alger

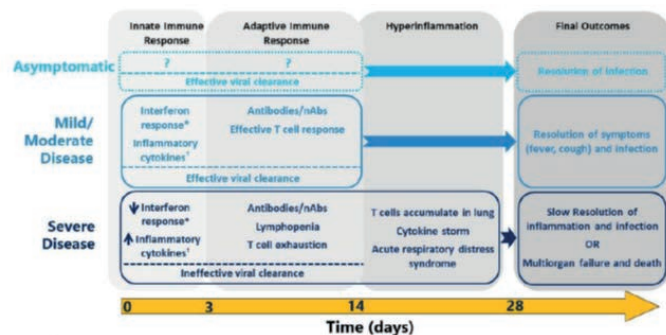
Les conséquences économiques, sociales et sanitaires engendrées par la pandémie causée par le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) marquera l'histoire de l'humanité. En mois de décembre 2019, la ville de Wuhan(Chine) constitue le point de départ de ce betacoronavirus qui a émergé d'une manière extrêmement rapide vers tous les continents ⁽¹⁾. À ce jour, le 1er novembre 2020, le bilan de nombre de cas contaminé dépasse les 46 millions de sujets engendrant plus de 1 million 200 milles de victimes. L'arrivée de la deuxième vague constatée par la recrudescence de l'épidémie de Covid-19 à l'automne 2020 dans de nombreux pays du monde, suscite que ces chiffres vont certainement tendre vers la hausse.

Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 exprime à sa surface la protéine spike (S) qui confère aux virions un aspect de couronne. Elle est à l'origine du nom attribué à cette famille de virus, le terme corona signifie couronne en latin. Ce virus se lie via sa protéine S à l'Angiotensin Conversion Enzyme 2 (ACE2) fortement exprimée par les cellules épithéliales respiratoires, et plus particulièrement par les pneumocytes de type 2 et les cellules endothéliales ainsi que les macrophages ⁽²⁾. Le rôle exact du système immunitaire face SARS-CoV-2 constituait le défi majeur rencontré par la communauté des scientifiques au début de cette pandémie à l'exception de « l'orage ou la tempête cytokinique » incriminé dans le mécanisme physiopathologique des formes sévères de la COVID-19, rôle qui vient d'être remis en cause par une équipe néerlandaise ^(3,4).

La compréhension des mécanismes de l'immunité au covid-19 ou immunité dirigée contre le SARS CoV-2 constitue un enjeu majeur pour mieux comprendre la symptomatologie, lutter efficacement contre cet affection et proposer des thérapies adaptées pour mieux la cerner(Figure 1).

Sur le plan chronologique, la réponse immunitaire peut schématiquement être divisée en deux parties : celle qui intervient dès les premières heures après l'agression de l'hôte et fait intervenir des éléments communs sans notion de mémoire, elle est appelée immunité innée. Cette dernière est suivie dans la majorité des cas par l'implication des lymphocytes T et/ou B doués d'une grande spécificité. Elle est caractérisée surtout par sa grande spécificité, la génération de population mémoire prête à intervenir lors des contacts ultérieurs d'une manière rapide et intense. Cette partie est appelée immunité adaptative. On note que les deux type d'immunité font intervenir des éléments humoraux (solubles) et cellulaires. La symptomatologie de la maladie COVID-19 serait la conséquence des mécanismes immunologiques impliqués ainsi que du fond génétique de la personne infectée. (Fig.1).

Par ailleurs, dans cette revue de littérature, un accent particulier sera porté la réponse immunitaire innée, vu son importance dans les phases précoces de l'infections par le SARS-CoV-2.

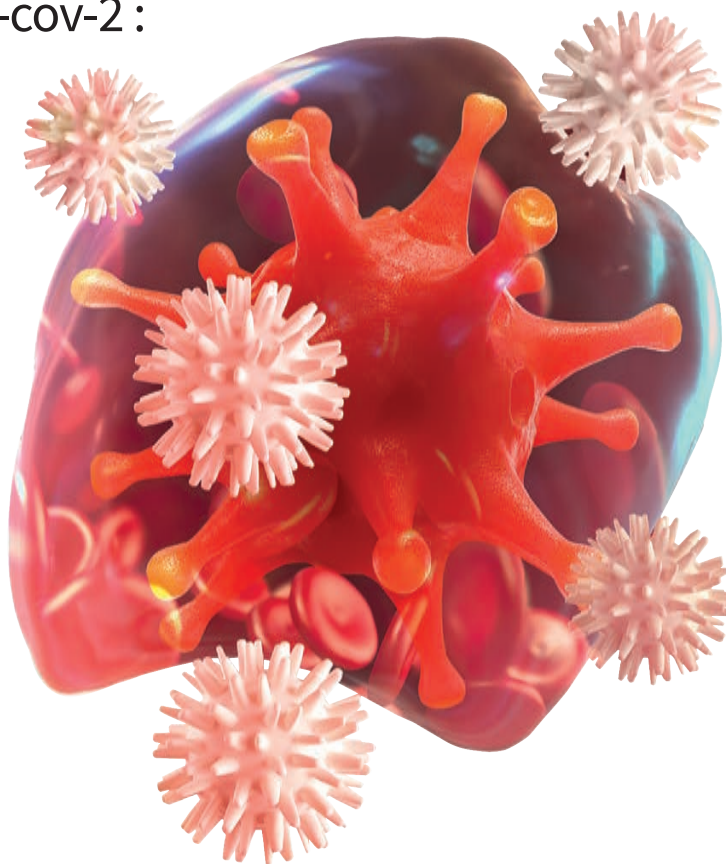


*Interferon Type I/III inclut le TNFα, Interleukine-1 et Interleukine-6 nAbs : anticorps neutralisants

FIGURE 1 : Relation entre l'évolution de la symptomatologie du COVID-19 et type de la réponse immunitaire

I- IMMUNITÉ INNÉE

La réponse immunitaire innée antivirale en général, et celle dirigée contre le SRAS-CoV-2 en particulier, met en jeu plusieurs acteurs humoraux et cellulaires. Durant cette étape, la phase précoce est cruciale, elle est caractérisée par la production des interférons (IFN) de types I et III suivie par la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6). Plusieurs études ont montré que l'évolution de l'infection virale est directement conditionnée par des taux sériques de cette famille de cytokines. En effet, des concentrations élevées des IFN de type I et III ont souvent été associées à un bon pronostic évolutif de la COVID-19 (Fig.2) ⁽⁵⁾



L'hémogramme retrouvait une lymphopénie à 900/mm3 sans autres cytopénies. Le diagnostic positif était retenu sur un taux d'IgM élevé au test sérologique rapide et une Rt-PCR positive. La TDM thoracique par contre ne retrouvait qu'une atteinte pulmonaire minime (<10%). Le patient a été traité par azithromycine pendant 5 jours, des vitamines et des antipyrétiques. L'évolution était favorable avec l'obtention de l'apyrexie au 4^{ème} jour du traitement et régression progressive du syndrome inflammatoire.

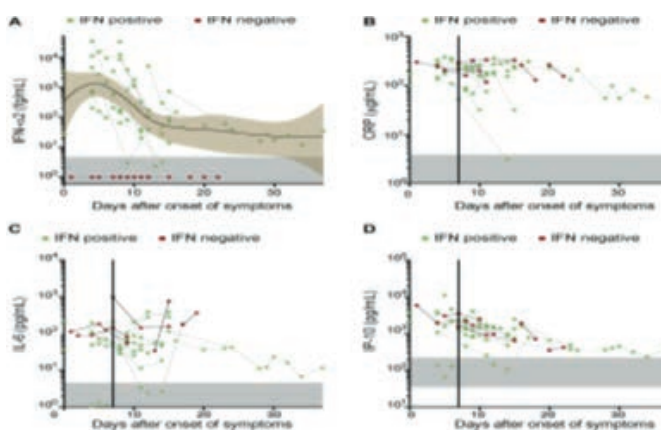
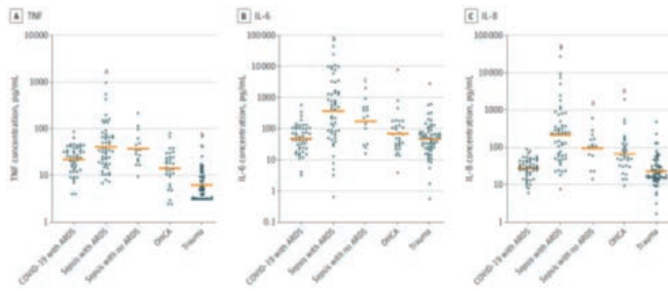


FIGURE 2: Variation des concentrations des IFN-α2, IL-6, CRP et IP-10 en fonction des taux des interférons chez les patients COVID-19 ⁽⁵⁾

A partir de la fin de la première semaine après le début des symptômes, dans la situation où la réaction inflammatoire prend le dessus par le phénomène dénommé communément « orage ou tempête cytokinique », il engendre de ce fait, un déséquilibre entre une faible réponse antivirale innée et une importante inflammation à l'origine de l'évolution vers les formes sévères de la maladie COVID-19. Ce déséquilibre est objectivé par une baisse des concentrations des IFN et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dont le chef de file est représenté par l'IL-6.

Néanmoins, une étude néerlandaise très récente vient de remettre en cause l'implication de cet orage cytokinique dans la survenue des formes graves de la COVID-19 en montrant que les taux de cytokines pro-inflammatoires ne sont pas aussi élevés par rapport à ceux des malades non COVID-19 hospitalisés au niveau des unités de soins intensifs pour des situations cliniques où le

rôle de tempête de cytokines est établi avec certitude comme c'est cas du choc septique avec ARDS (Fig.3) ⁽⁷⁾



ARDS : syndrome de détresse respiratoire aigu, OHCA : arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital

FIGURE 3 : Taux de cytokines chez les patients avec forme critique de COVID-19 et autres pathologies ⁽⁷⁾

En outre, on signale que le virus SARS-CoV-2 utilise des moyens s'échappent au système immunitaire inné, dans une plus grande mesure que le fait le SARS-CoV-1, en agissant sur la cascade de la synthèse et/ou d'action des IFN (Fig.4) ⁽¹¹⁾.

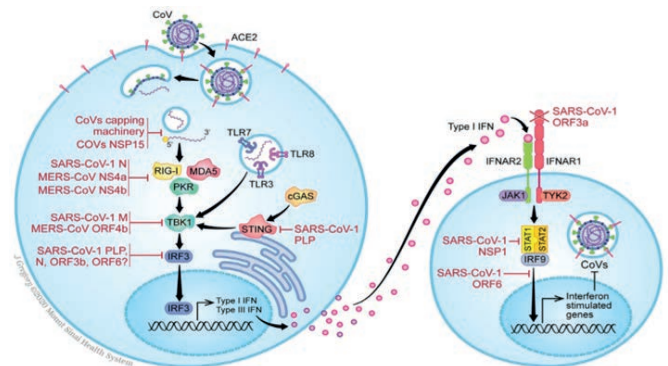


FIGURE 4 : Moyens d'échappement du SARS-CoV-2 aux interférons. ⁽⁹⁾

Enfin, il est à noter que la stimulation de la synthèse ou l'injection des IFN de type I à visée thérapeutique peut constituer une arme à double tranchant du fait que cette famille de cytokines stimule aussi l'expression de récepteur ACE-2 (Fig.5) ⁽¹⁰⁾

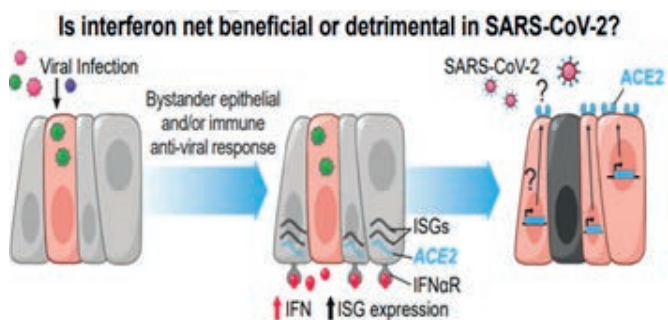


FIGURE 5 : Effets bénéfiques et néfastes des IFN type I dans l'infection SARS-CoV-2 ⁽¹⁰⁾

L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Lors des primo-infections virales, ce sont les lymphocytes T CD8+ qui représentent la population lymphocytaire effectrice principale responsable de la destruction des cellules cibles infectées. Alors que la réponse immunitaire humorale représentée par les anticorps et les lymphocytes mémoires trouvent leur place dans une relative protection contre les éventuelles réinfections par le même virus.

L'efficacité des deux types de l'immunité adaptative ou acquise, cellulaire et humorale reste tributaire de la bonne fonctionnalité de la sous population lymphocytaire CD4 en leur fournissant de l'aide ou du « help » par l'intermédiaire de cytokines qu'ils produisent ou par contact membranaire intercellulaire ⁽⁶⁾ (Fig.6)

L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de populations lymphocytes T spécifiques des protéines du SARS-CoV-2 et plus particulièrement celles dirigées contre les protéines S et N du virus témoignant de l'existence d'une immunité cellulaire spécifique avant même le début de la symptomatologie.

En effet, les patients présentant des formes graves de la maladie qui semblent présenter une lymphopénie importante caractérisée par une forte baisse des lymphocytes T circulants. En plus de cette anomalie quantitative, les résultats de la cytométrie en flux ont mis en évidence l'expression par ces cellules des molécules PD-1 and Tim-3, marqueurs phénotypiques de l'épuisement fonctionnel des lymphocytes « exhausted lymphocytes ». De plus, il a été démontré que les patients COVID-19 la présence de très fortes concentrations sériques en IL-10, cytokine immunosuppressive, non favorable à la destruction des cellules infectées par ce virus. Ensemble avec le dysfonctionnement de l'immunité innée, ces anomalies ne peuvent qu'être à l'origine de la persistance et de l'exacerbation du processus inflammatoire délétère pour l'hôte. Plusieurs études ont constaté que l'immunité cellulaire est retrouvée même chez les patients atteints de la COVID-19 avec une sérologie négative. Il a été rapporté dans plusieurs travaux très pertinents, que les patients avec des formes modérées ou asymptomatiques de COVID-19 développent une bonne immunité cellulaire contrastant avec des taux bas voire absent d'anticorps, alors que les sujets présentant des formes graves de cette affection produisent des taux très élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 contrastant avec une immunité cellulaire faible

En conclusion, les cellules T chez les patients COVID-19 sont diminuées en nombre et en fonction et les cytokines comme IL-10, IL-6, and TNF- α pourront être impliquées dans le processus immunopathologique des formes sévères de cette maladie.

Pour ce qui est de l'exploration de l'immunité cellulaire, elle fait appel aux techniques spécialisées et parfois lourdes, qui relèvent des activités des laboratoires de recherche, et ne peuvent en aucun cas faire partie des paramètres biologiques de routine.

L'exploration de l'immunité cellulaire chez les sujets n'ayant jamais contracté le virus SARS-CoV-2 a révélé, d'une manière surprenante, la présence de lymphocytes T CD4 et/ou CD8 spécifiques de ce virus. Cela ne pourrait être que la conséquence de la présence d'une immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et les autres coronavirus humains, (HCoV)-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. Cette panoplie de lymphocytes T mémoire aux coronavirus qui causent le rhume peut expliquer, en partie, cette grande hétérogénéité clinique de la maladie COVID-19 ^(8,9)

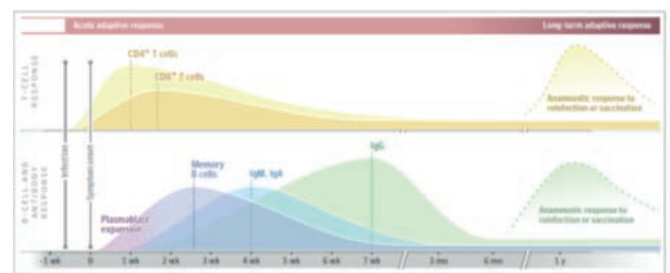


FIGURE 6 : Immunité adaptative au COVID-19 ⁽⁶⁾

L'IMMUNITÉ HUMORALE

En fonction des études sérologique, 85% voire 100% des sujets atteints de la COVID-19 produisent des anticorps contre les différentes protéines du virus SARS-CoV-2 à des concentrations détectables par différentes techniques immunologiques qualitatives et/ou quantitatives. Les principales cibles antigéniques reconnues par les anticorps sont les protéines N et S du SARS-CoV-2. La date d'apparition de ces anticorps reste un sujet d'actualité et dépend de la forme de la maladie et du fond génétique de la personne infectée. Une grande partie des malades produisent les IgM avec ou sans les IgA durant la première semaine, souvent à partir du quatrième jour, de la symptomatologie. Les IgG apparaissent souvent à partir de la deuxième semaine. Cependant, plusieurs études ont constaté que la réponse immunitaire humorale dirigée contre le SARS-CoV-2 n'obéit pas aux mêmes règles régissant la réponse humorale classique, puisqu'ils ont pu mettre en évidence des IgG avec ou sans IgM dès le quatrième jour de début des signes cliniques. Ces éléments doivent être pris en compte lors de l'interprétation des examens sérologiques (tests rapides, ELISA ou automatisés).

Pour ce qui est de la signification des anticorps anti-SARS-CoV-2 sur le plan immunisation et protection, cela dépend de leur spécificité. Seuls ceux qui reconnaissent la protéine S, et plus particulièrement le domaine RBD (receptor binding domain) de la sous-unité S1, qui se fixe au récepteur ACE2 sur la membrane de la cellule hôte sont supposés être neutralisants et par conséquent protecteurs contre une éventuelle réinfection par le même virus. Cette fonction de neutralisation doit être étudiée par les techniques de neutralisation basées sur le principe de la compétition.

Si les anticorps s'avèrent neutralisants, la durée de cette protection dépend de quelques paramètres :

- La génération de lymphocytes B mémoires et leurs durée de vie (courte ou longue)

- Persistance des anticorps dans la circulation sanguine. Plusieurs études ont constaté que la plupart des sujets infectés produisent des quantités d'anticorps qui ne persistent que durant quelques semaines voire quelques mois (3 à 6 mois) après leur apparition
- La forme de la maladie, puisqu'il a été bien établi que dans les formes bénignes voire modérées, la concentration des anticorps est faible alors, qu'elle est très augmentée dans les formes sévères.
- Dix à 15% des sujets infectés ne produisent pas d'anticorps

En absence de réaction croisées, les techniques sérologiques occupent une place primordiale dans cette pandémie et ne doivent jamais être interprétées en absence du contexte clinique, parceque le même profil peut correspondre à plusieurs interprétations possibles. En effet, une sérologie COVID-19 positive constitue le témoin d'un contact antérieur avec le virus SARS-CoV-2, que seul un interrogatoire minutieux avec ou sans examen clinique permettent de dater l'infection, d'autant plus que les IgM peuvent persister au-delà de 2 mois et les IgG un peu plus longtemps. Il faut rappeler enfin, que la présence d'anticorps dans le sang, mesurée par analyses à flux latéral ou par la méthode ELISA, ne démontre en rien la capacité de ces anticorps à bloquer efficacement une infection virale. Pour cela, on doit se référer comme déjà mentionné, de l'exploration de la capacité d'un anticorps à bloquer (ou « neutraliser ») le virus par le test de séroneutralisation. ^(11,12)

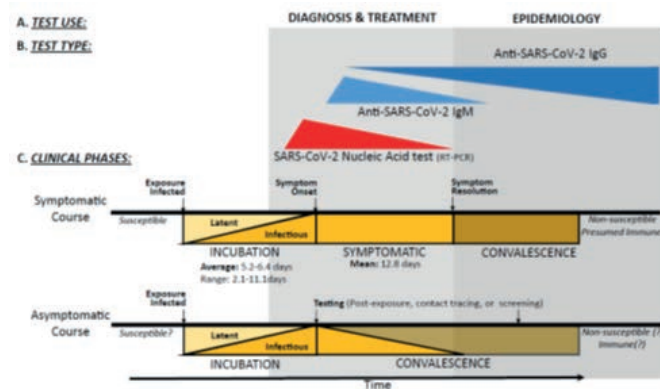


FIGURE 7 : Modalités d'indication des tests COVID-19 en fonction de la phase de la maladie ⁽¹²⁾

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Kristian G. Andersen, Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes & Robert F. Garry The proximal origin of SARS-CoV-2 Nature Medicine, 2020, volume 26 : 450-452
- 2-Yuan Huang, Chan Yang, Xin-feng Xu, Wei Xu, Shu-wen Liu Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19 Acta Pharmacologica Sinica, 2020, volume 41 : 1141-1149
- 3-Thomas Plante-Bordeneuve, Antoine Froidure, Charles Pilette Immunité et COVID-19 : état des lieux, vers une médecine de précision ?Louvain Med 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 337-343
- 4-Zeyu Chen, E. John Wherry T cell responses in patients with COVID-19 Nature Reviews Immunology, 2020, volume 20 : 529-536
- 5-Sophie Trouillet-Assant, Sebastien Viel, Alexandre Gaymard, Laurent Bitker, Alexandre Belot Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 146, ISSUE 1, E2, JULY 01, 2020 : P206-208.
- 6-David S. Stephens M. Juliana McElrath COVID-19 and the Path to Immunity JAMA. 2020;324(13):1279-1281
- 7-Matthijs Kox, Nicole J. B. Waalders, Emma J. Kooistra, Jelle Gerretsen, Peter Pickkers Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions JAMA October 20, 2020 Volume 324, Number 15 :1565-1567
- 8-Alba Grifoni, Daniela Weiskopf, Sydney I. Ramirez and al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19. Disease and Unexposed Individuals Cell 181, 1489-1501, June 25, 2020
- 9-Jose Mateus, Alba Grifoni, Alison Tarke and al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans Science, Oct 2020, Vol. 370, Issue 6512 : 89-94
- 10-Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues Cell May 2020, 181 : 1016-1035
- 11-Nicolas Vabret, Graham J. Britton, Conor Gruber, Samarth Hegde, Joel Kim et al Immunology of COVID-19: Current State of the Stephanie Ward Andrew Lindsley, Josh Immunity. 2020 Jun 16; 52(6): 910-941.
- 12-Stephanie Ward, Andrew Lindsley ? Courter and Amal Assa'ad Clinical testing for COVID-19

Pourquoi, quand et comment utiliser l'échographie pulmonaire pendant la pandémie de COVID-19 ?

Why, when, and how to use lung ultrasound during the COVID-19 pandemic

N. Dammene-Debbih, F. Hamida, A. Taleb, M.T. Bouafia

Service de Médecine Interne et Cardiologie CHU Blida.
Faculté de Médecine, Université Blida1
Adresse mail: ndammene-debbih@hotmail.com

RÉSUMÉ

La maladie à coronavirus-2019 est une maladie nouvellement émergente et hautement contagieuse avec une influence potentiellement profonde sur la santé publique. Même si le scanner thoracique reste l'imagerie de choix pour le diagnostic de la pneumonie associée au SARS-CoV-2, les ultrasons pulmonaires permettent avec une bonne efficacité diagnostique l'identification de l'atteinte pulmonaire ainsi que de l'évaluation de sa gravité. La combinaison des signes échographiques et leur corrélation avec le contexte clinique et les autres explorations peut permettre une description fiable et utile dans le tri et l'admission des patients. Les avantages bien connus des ultrasons en termes de portabilité, d'évaluation au chevet du malade, de sécurité et de possibilité de répéter l'examen pendant le suivi ne peuvent être négligés et doivent être exploités et mis en oeuvre.

MOTS CLÉS : COVID-19, syndrome de détresse respiratoire, échographie pulmonaire

SUMMARY

Coronavirus-2019 is a newly emerging and highly contagious disease with a potentially profound influence on public health. Although chest CT remains the imaging of choice for the diagnosis of pneumonia associated with CoV-2-SARS, pulmonary ultrasound is a highly effective diagnostic tool for the identification of lung involvement and the assessment of its severity. The combination of ultrasound signs and their correlation with the clinical context and other investigations can provide a reliable and useful description in the triage and admission of patients. The well-known advantages of ultrasound in terms of portability, bedside assessments, safety and repeatability during follow-up cannot be overlooked and should be exploited and implemented.

KEYWORDS : COVID-19, respiratory distress syndrome, adult, lung ultrasound

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) est une maladie nouvellement émergente et hautement contagieuse due au SRAS-CoV-2, un nouveau coronavirus à tropisme spécifique pour les voies respiratoires basses, et qui induit généralement une pneumonie Interstitielle ⁽¹⁻²⁾. La pneumonie du COVID-19 est typiquement bilatérale, diffuse, de distribution asymétrique et impliquant principalement la périphérie pulmonaire ⁽³⁾.

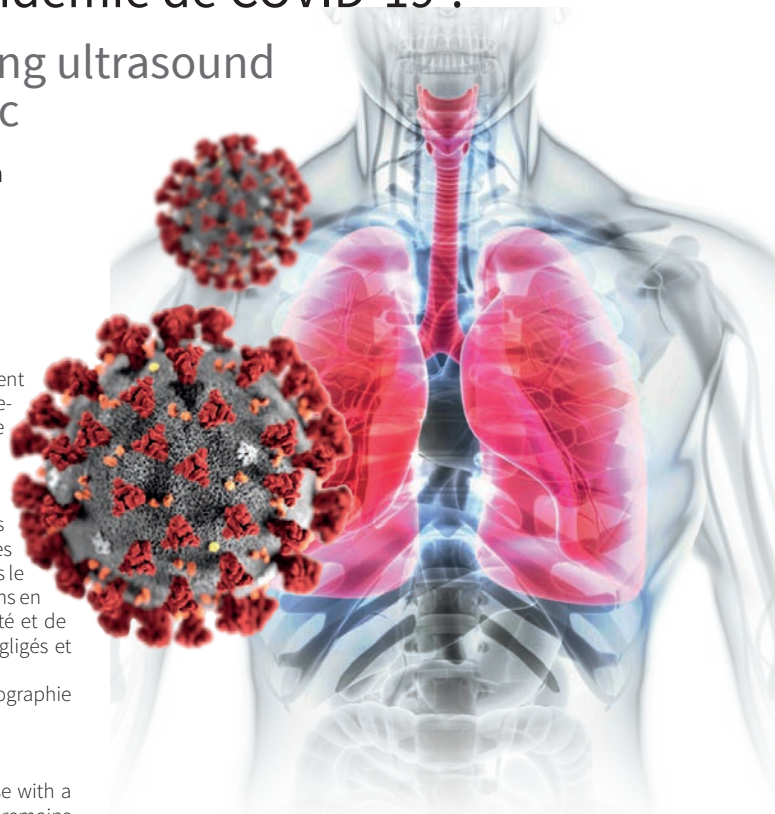
Pour détecter et estimer la gravité de cette pneumonie à SARS Cov2, le scanner thoracique s'est imposé comme le gold-standard ⁽⁴⁾ grâce à sa forte sensibilité. Puisque les anomalies pulmonaires peuvent se développer avant les manifestations cliniques, les experts ont recommandé la réalisation précoce du scanner thoracique pour le dépistage des patients suspects. Néanmoins, la forte contagiosité du SRAS-CoV-2 et le risque de transport des patients hypoxémiques instables font du scanner thoracique une option limitée pour le patient avec COVID-19 suspecté ou établi.

Par ailleurs, l'échographie pulmonaire a considérablement évolué au cours de ces dernières années ; son application clinique est devenue suffisamment connue et répandue puisqu'elle donne des résultats similaires au scanner thoracique et supérieurs à la radiographie thoracique standard pour l'évaluation de la pneumonie et / ou du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ⁽⁵⁾.

La présente revue décrit le rôle des ultrasons pour l'évaluation de l'atteinte pulmonaire de la COVID-19 et ses applications pour le tri, la surveillance et la prise en charge pronostique de ces patients.

Pourquoi utiliser l'échographie pulmonaire chez les patients COVID-19 ?

L'échographie pulmonaire prend une valeur croissante dans la pratique clinique quotidienne, en particulier dans les situations d'urgence et de soins intensifs. Cette modalité d'imagerie est portable, rapide (de 5 à 8 minutes), reproductible et facile à apprendre.



La possibilité d'effectuer un examen ultrasonore au chevet du patient minimise la nécessité de le transférer, avec le risque potentiel de propagation de l'infection parmi le personnel de santé ⁽⁶⁾.

De plus, la forte sensibilité des ultrasons pour la détection de l'atteinte pulmonaire en fait un outil de surveillance fiable pour l'évaluation régulière des patients atteints de COVID-19.

À la lumière de cela, l'échographie pulmonaire peut être recommandée dans les situations suivantes dans le cadre de la gestion de la COVID-19 ⁽⁷⁾ :

1. Le tri (pneumonie / non pneumonie) des patients symptomatiques à domicile ainsi qu'en phase préhospitalière.
2. Le diagnostic de la pneumonie à SARS Cov2.
3. Stratification du pronostic
4. Suivi des patients atteints de pneumonie.
5. Guider le traitement des patients en unités de soins intensifs en matière de ventilation et de sevrage.
6. Surveillance de l'effet des mesures thérapeutiques (antivirales ou autres).
7. Prise en charge des femmes enceintes et des enfants ne pouvant pas subir d'examen scannographique.

Quand et où utiliser l'échographie pulmonaire chez les patients COVID-19 ?

L'échographie pulmonaire peut être réalisée à toutes les étapes de l'évaluation des patients :

• Département d'urgence

Les ultrasons peuvent être utilisés pour une détection précoce de l'atteinte pulmonaire chez les patients symptomatiques suspectés de COVID-19, avec une PCR toujours en attente, dès leur arrivée. La présence de manifestations échographiques typiques, même en l'absence de résultats de PCR, devrait inciter à l'isolement et au traitement du malade. Même avec une PCR négative, un examen échographique typique devrait conduire à la prise en charge du patient comme ayant une probabilité élevée de COVID-19, et à la répétition de l'écouvillon ⁽⁸⁾.

• Service de médecine interne

L'échographie est utile pour détecter l'atteinte pulmonaire et la classer. En règle générale, quelques lignes B séparées dans un nombre limité de zones thoraciques indiqueraient un degré léger, tandis que des lignes B coalescentes

et compactées, avec des consolidations périphériques diffuses sur toute la poitrine, indiquent une atteinte plus sévère⁽⁹⁾. Les ultrasons peuvent également aider à surveiller les effets du traitement; et anticiper la détérioration clinique, ce qui n'est pas si rare chez ces patients, souvent 7 à 14 jours après l'apparition des symptômes⁽⁷⁻⁸⁾. A value of $p < 0.05$ was selected as statistically significant.

• Unité de soins intensifs

Chez les patients en unité de soins intensifs, l'échographie pulmonaire est un outil utile pour surveiller la progression de la maladie ainsi que les effets de la ventilation mécanique et des manoeuvres de recrutement des zones pulmonaires désaérées, principalement basées sur la titration positive de la pression finale expiratoire⁽¹⁰⁾. Il est suggéré d'utiliser les ultrasons dans le cadre du protocole d'extubation, ce dernier intègre l'évaluation clinique standard, les paramètres ventilatoires et la mécanique pulmonaire ainsi que les résultats échographiques pulmonaires et diaphragmatiques⁽¹¹⁾.

• A domicile

Une autre application potentielle et novatrice de l'échographie pulmonaire est la surveillance à domicile. C'est un outil approprié pour être appliqué dans des environnements non hospitaliers, en particulier avec des appareils portables⁽¹²⁾. Apporter l'arsenal de diagnostic au patient, au lieu d'amener le patient à l'hôpital, peut être extrêmement pratique dans une situation de pandémie avec un risque élevé de propagation virale. L'échographie pulmonaire peut être particulièrement décisive avec un examen clairement négatif ou clairement positif⁽⁸⁾.

Comment utiliser l'échographie pulmonaire chez les patients COVID-19 ?

• **Réglage de la machine** : les sondes convexes sont les plus universellement utilisés, sur le prééclage abdominal si le prééclage pulmonaire n'est pas disponible, avec une profondeur de 8 à 10 cm. La sonde peut être placée verticalement perpendiculairement aux côtes ou horizontalement le long des espaces intercostaux. Chaque point doit être examiné pendant au moins un cycle respiratoire complet⁽¹³⁻¹⁵⁾.

• **Protocole d'acquisition** : À l'heure actuelle, il n'y a pas de schéma de balayage validé pour les patients COVID-19.

Par conséquent, il est conseillé de s'appuyer sur des schémas préalablement validés qui se sont déjà avérés utiles (Figure 1), bien que dans des conditions différentes, comme le syndrome de détresse respiratoire aigu⁽⁵⁻¹⁶⁾, ce qui représente un bon équilibre entre la simplicité et l'exhaustivité.

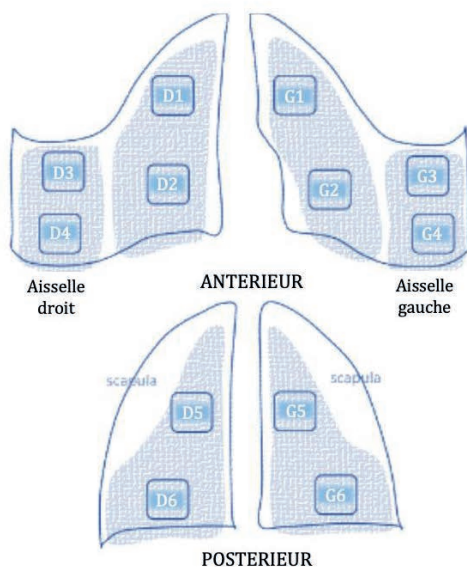


Figure 1 : Protocole d'acquisition pour l'échographie pulmonaire chez les patients COVID-19 (adapté de Lichtenstein et al⁽⁸⁾).

• Principaux signes du COVID-19 à l'échographie pulmonaire

A l'aide d'une sémologie standardisée, l'échographie pulmonaire offre la possibilité de diagnostiquer une pneumonie au SRAS-CoV-2 (Figure 2). Les caractéristiques échographiques d'une pneumonie au SRAS-CoV-2 comprennent les éléments suivants⁽¹⁷⁻¹⁸⁾:

1. Épaississement de la ligne pleurale avec irrégularité de cette dernière;
2. Lignes B focales, voire multifocales et confluentes (syndrome interstitiel);
3. Consolidations avec des bronchogrammes aériens mobiles occasionnels.

Certaines études récentes suggèrent une bonne corrélation entre l'échographie pulmonaire et le scanner thoracique dans le cadre de la pneumonie à SARS Cov2⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Les signes d'échographie pulmonaire chez les patients atteints de COVID-19 possèdent une certaine spécificité, et se manifestant principalement par des lésions interstitielles (90%) ainsi que des consolidations pulmonaires (20%)⁽¹⁹⁾. Ces lésions pulmonaires du COVID-19 ont une distribution et une progression caractéristiques. Au départ, réparties dans les zones pulmonaires sous-pleurales et périphériques, principalement dans les lobes inférieurs et la région dorsale ; cette répartition est très caractéristique des atteintes des voies respiratoires profondes et alvéolaires.

Aux stades avancés, on note une tendance à la progression des lobes inférieurs vers les lobes supérieurs et des zones périphériques vers les zones centrales⁽²⁰⁾.

Le fait, que ces lésions étaient généralement réparties dans les zones pulmonaires périphériques et près de la plèvre, est avantageux pour l'utilisation de l'examen échographique.

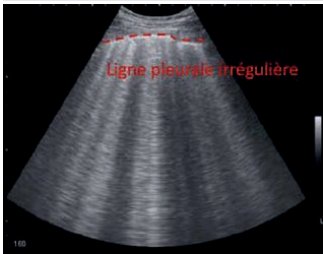
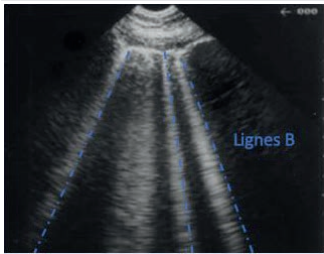
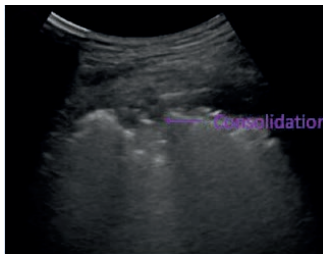
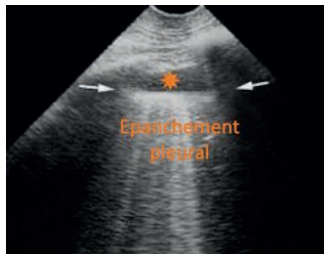
Ligne pleurale	Lignes B
Épaissie, irrégulière et fragmentée	Épars, distribution gravité-indépendante. Focales, souvent multifocales et coalescentes.
	
Consolidation	Epanchement
Habituellement, petites consolidations périphériques Large consolidations au stades avancés	Généralement, effusion pleurale minimale localisée aux zones désaérées.
	

Figure 2 : Caractéristiques échographiques de la pneumonie du COVID-19 (adapté de Gargani et al⁽⁸⁾).

Quel niveau de preuve de l'utilité de l'échographie pulmonaire chez les patients COVID-19 ?

La pandémie COVID-19 a créé un énorme intérêt pour cette technique. En effet, son utilisation est rationnelle au cours de l'évolution globale de la maladie. Cependant, compte tenu des contraintes de temps de la situation, à ce jour il n'y a pas de données solides sur sa précision en tant que test diagnostique, sa réelle pertinence pronostique, et des valeurs seuils pouvant aider à s'orienter dans la prise de décision clinique, ni d'indications solides sur le moment et les approches pour surveiller les patients (tous les jours, deux fois par jour, uniquement sur une base clinique, etc.)⁽⁸⁾.

D'autre part, selon l'expérience et les rapports de nombreux groupes à travers le monde⁽²¹⁻²⁴⁾, l'échographie pulmonaire, même avec une approche plutôt empirique, a été rapporté comme extrêmement utile pour soutenir la prise de décision chez les patients COVID-19. Ainsi, la rareté de la littérature bien établie - qui fait de toute façon également défaut pour la plupart des outils que nous utilisons actuellement - ne devrait pas décourager les cliniciens de son utilisation cliniquement intégrée, appropriée et responsable.

CONCLUSION

L'atteinte pulmonaire de la COVID-19 peut bénéficier de l'échographie pulmonaire à toutes les étapes de sa prise en charge, de la surveillance à domicile au titrage de la ventilation mécanique. Ses avantages en termes de disponibilité, de portabilité, de possibilité d'évaluation au chevet du malade, de coût relativement bas, et de haute sensibilité sont indéniables. Toutefois, les opérateurs doivent garder à l'esprit l'utilité limitée de cet outil, ainsi que de tous les autres outils d'imagerie, lorsqu'ils sont utilisés isolément, et qu'il est primordiale de toujours l'intégrer avec le contexte clinique et résultats des autres outils de diagnostic⁽²⁵⁾, en vue de fournir une prise en charge personnalisée aux patients, plutôt qu'une approche traditionnelle protocolaire de plus en plus remise en question de nos jours.

REFERENCES

1. guan wj , ni zy , hu y et al. China medical treatment expert group for covid-19. clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. n engl j med 2020;382:1708–1720.

2. marini jj et gattinoni l. management of covid-19 respiratory distress. jama 2020;doi: 10.1001/jama.2020.6825.

3. bernheim a , mei x , huang m et al. chest ct findings in coronavirus disease-19 (covid-19): relationship to duration of infection. radiology 2020;doi: 10.1148/radiol.2020200463.

4. fang y , zhang h , xie j et al. sensitivity of chest ct for covid-19: comparison to rt–pcr. radiology 2020; doi: 10.1148/radiol.2020200432.

5. lichtenstein da et mezière ga. relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the blue protocol. chest 2008;134:117–125.

6. anderson kl , fields jm , panebianco nl et al. inter-rater reliability of quantifying pleural b-lines using multiple counting methods. j ultrasound med 2013;32:115–120.

7. soldati g , smargiassi a , inchingolo r et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? J Ultrasound Med 2020; doi: 10.1002/jum.15284.

Les manifestations extra-pulmonaires de la Covid 19

O. Hocine, A. Tebaibia

Service de médecine interne, Clinique Arezki Kehal, EPH-El Biar-Alger



RÉSUMÉ

L'infection par le SARS-CoV-2, nommée COVID-19 était perçue au début comme étant surtout dominée par un syndrome respiratoire aigu, elle s'est révélée par des manifestations cliniques bien plus protéiformes secondaires à l'atteinte d'un ou de plusieurs organes présentant une expression des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). L'atteinte cardiaque n'est pas rare, son pronostic est lié à l'association de comorbidités cardiovasculaires. Les principales manifestations cardiaques sont les atteintes thromboemboliques, les troubles du rythme, les myocardites et le syndrome coronarien ST+. Le dosage des troponines et la proBNP constituent des paramètres biologiques indispensables pour le diagnostic et le suivi. L'IRM cardiaque est l'examen de référence pour confirmer une myocardite. L'atteinte neurologique est dominée par l'atteinte centrale (AVC, encéphalopathie, encéphalite...) et l'atteinte périphérique (anosmie, aguesie, syndrome de Guillain-Barré...). Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 %). Des troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements et anorexie peuvent initier le tableau clinique. D'autres manifestations peuvent se rencontrer: atteinte thyroïdienne, hypophysaire, cutanée, psychiatrique, pancréatique et ophtalmologique.

INTRODUCTION

La COVID-19 est la première pandémie de grande envergure du 21^{ème} siècle. La COVID-19 est une infection émergente, due à un agent pathogène nouveau : le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ou coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère). La COVID est apparu à Wuhan en Chine à l'automne 2019, d'où le nom de Covid-19. Le virus responsable est le SARS-CoV-2, un virus à ARN simple brin qui envahit les cellules de l'organisme via le récepteur ACE2^[1]. La maladie COVID-19 est une maladie polymorphe qui affecte principalement les voies respiratoires. Les complications extra-pulmonaires les plus fréquentes sont les atteintes thrombotiques, neurologiques, cardiaques et rénales^[2]. Les études épidémiologiques rapportent d'autres variations viscérales extra-pulmonaires : cutané, ophtalmologique, pancréatique, hypophysaire et thyroïdiens.

I/ATTEINTES CARDIO-VASCULAIRES

Les manifestations cardiaques ne sont pas rares au cours de l'infection COVID-19 et sont associées à un risque de mortalité plus important. L'infection sera plus grave si l'hôte possède des comorbidités cardiovasculaires. Les thérapeutiques prescrites au cours de l'infection peuvent avoir des effets indésirables et des répercussions néfastes sur le système cardiovasculaires^[3].

Dans une revue de la littérature portant sur 26 études incluant 11 685 patients infectés, la prévalence pondérée des atteintes cardiaques est de 20 %^[1]. L'atteinte myocardique peut être directe et indirecte.

Atteinte directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), exprimé par les myocytes d'une manière importante. Cela pourrait être à l'origine de véritables myocardites ; selon l'étude d'Oudit, l'ARN viral du SRAS-CoV a été détecté dans 35 % des cœurs humains autopsiés pendant l'épidémie de SRAS à Toronto^[3].

Atteinte indirecte par infarctus de type 1 (rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe) ou de type 2 (secondaire à une inadéquation de la demande et des apports myocardiques en oxygène secondaire à l'insuffisance respiratoire, orage cytokinique)^[3].

LA LÉSION MYOCARDIQUE AIGUË

Elle peut être observée chez les patients admis pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Elle est définie par une augmentation et/ou baisse de la troponine associée à une atteinte myocardique avec altération de la fonction ventriculaire en l'absence de coronaropathie et/ou compliquée de trouble du rythme ventriculaire^[1].

La troponine peut être élevée chez les patients avec insuffisance rénale chronique ou aiguë. Il est conseillé aux cliniciens de mesurer la troponine uniquement si le diagnostic d'infarctus aigu ou de myocardite est suspecté.^[3]

Une étude portant sur les IRM cardiaques réalisées à des patients convalescents après un temps médian de 71 jours a retrouvé des anomalies dans 78 % des cas et des signes de processus inflammatoire myocardique encore en cours dans 60 % des cas, et ce indépendamment de la sévérité initiale de la maladie.^[4]

LA MYOCARDITE

Elle est définie par un infiltrat inflammatoire au sein du myocarde associé à des zones de nécroses d'origine non ischémique. Le diagnostic repose sur un tableau clinique évocateur, des critères électriques, biologiques, dont l'élévation inconstante des troponines et des NT-pro BNP, et morphologiques (IRM cardiaque et échocardiographie)^[1].

Bien que l'IRM demeure l'examen diagnostique de référence, l'échocardiographie trans-thoracique est utile lors d'une défaillance hémodynamique pour l'évaluation répétée de la fonction ventriculaire^[5].

Sur une série de 150 cas de COVID-19, 68 décès ont été répertoriés avec 27 cas de myocardite dont 5 dites fulminantes^[3].

LE SYNDROME CORONARIEN AIGU ST+

Le SCA ST+ est parfois la première manifestation de l'infection au COVID-19, sa présentation clinique est alors très variable. La douleur thoracique n'est pas toujours présente allant de 33 % des cas dans une série américaine à 78,6 % des cas dans une série italienne.

L'échographie retrouve le plus souvent des troubles de la cinétique segmentaire ou une Hypo kinésie diffuse, mais peut être normale.

L'absence d'obstruction coronaire retrouvée dans un tiers des cas à la coronarographie.

Ces « pseudo-infarctus » peuvent être en rapport avec l'orage cytokinique de l'infection, l'hypoxie de la détresse respiratoire, un spasme coronaire, des micro-embols liés à la réaction prothrombotique décrite chez les patients atteints de COVID-19 ou une atteinte directe de l'endothélium.^[6]

LES TROUBLES DU RYTHME

Plusieurs mécanismes sont possibles dans l'apparition des troubles du rythme^[4] : les facteurs inflammatoires, l'hypoxie qui favorise les dépolarisations tardives et précoces et entraîne une augmentation du potassium extracellulaire et entraîne de ce fait une accélération de la conduction et une augmentation des pressions droites (SDRA ou à une embolie pulmonaire). La présence d'arythmie est corrélée à la gravité de la maladie COVID-19. Elle est retrouvée chez 44,4 % à 6,9 % des cas selon que les patients sont hospitalisés en réanimation ou non^[4].

Les troubles de rythmes peut être objectivé bien avant l'instauration d'un traitement spécifique observé dans les différentes études sont les suivants :

— **Palpitation** : Dans une cohorte de 137 patients admis pour COVID-19, 7,3 % ont présenté des palpitations^[3].

— **Tachycardie Ventriculaire (TV) ou Fibrillation Ventriculaire (FV)** : Dans une série de 187 patients, 5,9 % des patients hospitalisés présentaient des épisodes de TV soutenue^[4].

— **Allongement de l'intervalle QTc** : Peut-être objectiver avant l'instauration d'un traitement spécifique. Dans une cohorte de 4250 patients à New-york 6 % présentaient à l'admission un intervalle QTc prolongé (QTc>500 ms)^[4].

— **Les troubles du rythme à l'étage atrial à type de Fibrillation atriale (FA)/Flutter** : Dans une série de 393 patients, 7,1 % des patients hospitalisés présentaient un trouble du rythme atrial. D'autres séries portant sur des patients admis en réanimation retrouvaient une prévalence allant jusqu'à 33 %, mais avec une FA inaugurale seulement dans 10 % des cas^[4].

— **Les troubles conductifs** : Seuls quelques cas isolés de BAV (bloc auriculo-ventriculaire) ont été rapportés et il semble que cette manifestation soit plutôt inhabituelle^[4].

CARDIOMYOPATHIE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Un tableau d'insuffisance cardiaque droite avec hypertension pulmonaire a été observé surtout dans un contexte de SDRA. Certains patients ont présenté des tableaux de choc cardiogénique ou mixte, d'où l'intérêt de la réalisation d'une TDM thoracique une échographie cardiaque et le dosage du peptide natriurétique pour étayer le diagnostic^[3].

Dans une étude de cohorte de 191 patients menée par Zhou et al., 23 % des patients atteints de COVID-19 avaient une insuffisance cardiaque en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante, associée à une mortalité importante^[5].

EPANCHEMENT PÉRICARDIQUE

Deux cas d'épanchement péricardique dont un cas de tamponnade drainé ont été rapportés, mais sans traces du virus dans le liquide péricardique^[1].

II/MALADIES THROMBOEMBOLIQUES

La COVID-19 entraîne une atteinte de l'endothélium vasculaire par une invasion directe des cellules endothéliales, à l'origine d'une endothélite, et un état pro thrombotique secondaire à l'intense réaction inflammatoire. L'ensemble de ces manifestations entraîne une immuno-thrombose localisée principalement au niveau du lit vasculaire pulmonaire^[7].

Parmi les facteurs favorisant les la genèse des états thromboemboliques ; on retrouve l'immobilisation prolongée, la coagulation intra vasculaire diffus^[8], l'infection, la ventilation artificielle et le cathéter veineux central^[9].

Les maladies thromboemboliques dans ce contexte infectieux peuvent avoir plusieurs sièges : thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et embolie pulmonaire (EP), mais également thrombose artérielle et thrombose micro vasculaire.

Klok et al. Ont montré, dans une cohorte de 184 patients hollandais hospitalisés en réanimation et recevant un traitement anticoagulant au moins à dose prophylactique, la survenue d'un épisode thromboembolique veineux chez 27 % des patients et d'une thrombose artérielle chez 3,7 % d'entre eux^[7].

Dans une cohorte prospective multicentrique française de 150 patients de réanimation, on a constaté 18 % d'événements thromboemboliques majeurs. Il s'agissait principalement d'embolie pulmonaire (25 cas). Ces événements thrombotiques étaient majoritairement veineux, mais 2 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, une ischémie de membre inférieur et un cas d'ischémie mésentérique. En parallèle de ces manifestations cliniques, des thromboses de filtres de dialyse ont été observées chez 96,6 % des patients en insuffisance rénale aiguë^[10]. La prophylaxie s'est imposée chez tous patients COVID hospitalisés et elle est discutée chez les patients suivis en ambulatoire^[7].

III/ATTEINTE NEUROLOGIQUE

L'Une des voies de contamination du SARS-CoV-2 supposées est la voie Trans synaptique à partir de l'épithélium olfactif via les filets nerveux gagnant le bulbe olfactif. En faveur de cette hypothèse milite la fréquence de l'anosmie dans la COVID-19^[3]. Une alternative serait la voie hématogène par migration des globules blancs à travers la barrière hémato-méningée, ou encore l'infection endothéliale des vaisseaux du système nerveux central^[11].

Dans une étude observationnelle rétrospective multicentrique portant sur 222 patients Neuro COVID provenant de 46 centres de différentes régions françaises. Des atteintes du système nerveux central étaient rapportées pour 189 patients (85,1 %) et des atteintes du système nerveux périphérique pour 29 patients (13,1 %)^[12].

LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

Les états d'hypercoagulabilité, observés au cours des formes sévères de la COVID-19, sont à l'origine de certaines complications neurologiques, notamment emboliques (embolie paradoxale sur phlébothrombose, troubles du rythme transitoires ou permanents). Il est également possible d'observer une thrombopénie qui peut expliquer la survenue de syndrome hémorragique^[13]. Les atteintes du SNC se manifestent également par des céphalées, des nausées de la somnolence et de l'encéphalopathie avec agitation ou confusion.

Dans une étude observationnelle française, portant sur 58 patients COVID-19 présentant une atteinte neurologique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) retrouvait, chez une partie d'entre eux, une atteinte méningée (60 %) et des troubles de la perfusion cérébrale (84 %). L'électroencéphalogramme (EEG) montrait des modifications non spécifiques du tracé. Chez 7 patients une PCR pour le SARS-CoV-2 a été effectuée à partir d'un prélèvement de liquide céphalorachidien (LCR) ; les résultats étaient négatifs dans tous les cas^[13].

Dans une étude anglaise portant sur 153 patients, 77 (62 %) des 125 patients, dont les données cliniques étaient complètes, ont présenté un événement vasculaire cérébral, dont 57 (74 %) un accident vasculaire cérébral ischémique, neuf (12 %) une hémorragie intracérébrale et un (1 %) une vascularite. Trente-neuf (31 %) des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance, dont neuf (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et sept (18 %) avec une encéphalite. Les 23 autres patients (59 %) répondaient aux définitions de cas psychiatriques^[13].

Les crises épileptiques, quoique considérées comme fréquentes chez les malades réanimés, lors d'une infection à coronavirus, n'ont pas souvent été rapportées dans la COVID-19.^[12]

LÉSIONS NEUROLOGIQUES PÉRIPHÉRIQUES DANS LE CADRE DE LA COVID-19

— **Anosmie et Agueusie** : Elles sont considérées comme des signes pathognomoniques de l'infection virale à SARS-CoV-2. L'incidence de ces symptômes se situe entre 34 % et 74 % des patients selon des études italiennes. La durée moyenne de l'anosmie dans la COVID-19 est très variable (en moyenne de 9 jours). Cette atteinte périphérique est de bon pronostic et spontanément résolutive en un mois^[13].

— **Le syndrome de Guillain - Barré** : Il survient 5 à 10 jours (avec une fourchette de 7 à 24 jours) après le début des signes d'infection virale. Il pourrait représenter 7 % des complications neurologiques^[11].

— **D'autres manifestations ont été rapportées[11]** :

Syndrome de Miller - Fisher a été décrit d'une manière exceptionnelle ;
- Des atteintes diverses de nerfs crâniens (autre le nerf olfactif), du nerf fibulaire péronier ;
- Polyneuropathies de réanimation, particulièrement fréquentes du fait de la longueur des soins de réanimation ;
- Syndrome de Tapia, qui associe une atteinte des nerfs crâniens (X et XII). Il a été décrit avec une particulière fréquence dans la COVID-19, du fait de la mise en position ventrale des malades intubés ;

INSTABILITÉ POSTURALE ET CÉPHALÉES

Leur manque de spécificité et la pauvreté de leur description sémiologique n'en font pas des caractères cliniques très discriminants.

Dans une étude rétrospective sur 214 patients menée à Wuhan (Chine), il s'agissait des symptômes neurologiques les plus fréquents (16,8 % des cas pour l'instabilité ; 13 % des cas pour les céphalées)^[11].

IV/ATTEINTES RENALES

L'atteinte rénale est une complication fréquemment rencontrée chez les patients atteints de la Covid 19 et hospitalisés en unité de soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Parmi les mécanismes physiopathologiques impliqués, on retrouve :

Une hypo perfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes, médiées par les récepteurs de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et les protéases TMPRSS^[14].

Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 %). Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients). La présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontrée par microscopie électronique. Le mécanisme d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé^[15].

Les tubulopathies proximales se traduisent par une polyurie, une excrétion augmentée de sodium, potassium, chlore, bicarbonates, glucose et protéines de bas poids moléculaires, pouvant entraîner déshydratation, hyponatrémie, hypokaliémie, hypophosphatémie et acidose hyperchlorémique, ainsi qu'une insuffisance rénale^[14].

Les interactions reins-poumons ont récemment été étudiées dans le SDRa par le groupe de travail international Acute Disease Quality Initiative (ADQI 21). Les auteurs ont souligné l'existence d'une relation étroite entre les deux organes. Les infections aiguës pulmonaires peuvent, en effet, être la source de lésions rénales par divers mécanismes, notamment l'inflammation, l'hypoxémie, l'hypercapnie ou encore l'augmentation des pressions thoraciques, contribuant fréquemment à une congestion veineuse rénale. Réciproquement, le développement d'une IRA peut contribuer à l'apparition de lésions pulmonaires, par l'association d'une production accrue de médiateurs inflammatoires^[14].

V/ATTEINTES DIGESTIVES

Les ACE2 sont fortement exprimés dans le tube digestif, et le virus est détecté le plus dans les selles que sur les écouillons nasopharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains^[15].

Des troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements et anorexie sans signes respiratoires peuvent initier le tableau clinique^[16].

Pan et Al. ont retrouvé dans leur étude multicentrique des signes digestifs chez 50,5 % des patients dont 6 % sans aucun symptôme respiratoire. L'anorexie représentait 78,6 %, les diarrhées 34 %, les vomissements 3,9 % et les douleurs abdominales 1,9 %^[16].

Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, oedématisés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée. L'expression des ACE2 essentielle dans les voies biliaires et les caractéristiques biologiques hépatiques dominées par la fréquence de la cytolysé hépatique et la rareté de la cholestase évoquent, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire^[15].

VI/ATTEINTES ENDOCRINIENNES

ATTEINTE DE LA THYROÏDE

Le coronavirus utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 pour pénétrer dans les cellules thyroïdiennes et hypophysaires et qui peuvent entraîner un « orage cytokinique »^[17].

Dans la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2, il y aura une augmentation des concentrations d'interleukines et en particulier l'interleukine 6, conduisant à une thyrotoxicose. Une étude d'autopsie menée à la suite d'une infection SARS-CoV2 a retrouvé une destruction des cellules folliculaires thyroïdiennes et qui peut être le facteur causal de la thyrotoxicose^[17].

La thyrotoxicose secondaire à l'infection par le SRAS-CoV-2, peut être compliquée par des troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) et des épisodes thromboemboliques et par conséquent une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.

Une étude rétrospective portant sur 287 patients hospitalisés pour infection au COVID-19, l'incidence de la thyrotoxicose liée à une thyroïdite inflammatoire (en absence)

des auto-anticorps antithyroïdiens) est de 20,2 %^[18].

Il a été constaté le plus souvent une diminution de la concentration de T3 libre, la T4 libre est normale ou modérément diminuée tandis que la TSH est normale ou diminuée décrivant ainsi le « syndrome de T3 bas ». Ces anomalies sont généralement transitoires et ne nécessitent pas de traitement spécifique. Des tests de la fonction thyroïdienne ont été évalués chez 48 patients infectés par le SRAS-CoV-2 à la phase aiguë ont objectivé des diminutions de T3 et T4 chez 94 % et 46 % des patients, respectivement. La Diminution de T3 est corrélée à la gravité de la maladie, et il y avait également une diminution de la concentration en TSH.

En pratique, il est conseillé de réaliser un test de la fonction thyroïdienne des patients de la COVID-19, en particulier chez ceux admis aux soins intensifs.

Au cours du suivi, la « tempête de cytokines » peut provoquer une dérégulation du système, conduisant à des maladies auto-immunes telles que thyroïdite auto-immune chronique.

L'aspect à l'échographie d'une thyroïdite retrouve une glande thyroïde hypo échogène hétérogène non vascularisée^[19]. Un traitement par-bloquants doit être envisagé, selon le contexte cardiologique et la corticothérapie à une dose initiale < 0,5 mg/kg/jour) doit être envisagée,

Des études épidémiologiques indiquent que les patients atteints d'hypothyroïdie ne présentent pas de risque accru à l'infection par la COVID 19^[20]. D'autre part l'hypothyroïdie primaire peut être induite par la thyroïdite auto-immune suite à l'infection par SARSCoV-2.

Un trouble hypophysaire au cours d'une infection à la COVID-19 peut contribuer

à une insuffisance hypophysaire, entraînant une insuffisance thyroïdienne et corticotrope, nécessitant une supplémentation en lévothyroxine et l'hydrocortisone.

VII/ATTEINTES CUTANÉES

Les symptômes dermatologiques sont le reflet du tropisme du virus pour ACE2 exprimé à la surface des cellules endothéliales. Une réaction inflammatoire lymphocytaire péri vasculaire est responsable de manifestations de type vasculite des petits vaisseaux. Les patients présentent alors des engelures, parfois caractérisées par des évolutions bulleuses, dont la guérison est la règle en quelques jours à quelques semaines^[22]. D'autres manifestations vasculaires ont été décrites tels que : macules violacées, livedo, purpura, angiome^[15]. Parmi les manifestations cutanées on retrouve : des pseudo-engelures, leur évolution est habituellement favorable en une semaine, mais elles peuvent récidiver. Plus rarement, on peut observer, la dyshidrose, des vésicules, une urticaire, un exanthème, des pétéchies et un livedo^[21].

VIII/ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

La présence de SARS-CoV-2 a été détectée dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoire (conjonctivites, kératites), mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles^[15]. L'étude de Guan et Al était la toute première à avoir recensé les atteintes conjonctivales^[23]. Ils ont colligé les données de 1099 patients (sur les 7736 patients hospitalisés, soit un échantillon de 14%). Une atteinte conjonctivale était présente chez 9 patients (0,8 %). Marinho et Al ont rapporté une série de 12 patients atteints de la COVID-19, dont 2 hospitalisés (aucun en soins intensifs), présentant des atteintes rétinienues. Ces anomalies étaient asymptomatiques, sans baisse de vision, ni inflammation intraoculaire, ou anomalie du réflexe pupillaire^[23].

IX/ATTEINTE PSYCHIATRIQUE

De nombreuses études ont montré que l'isolement a des effets délétères sur notre santé mentale. Les limitations des contacts entre les personnes entraînent des conséquences somatiques et psychologiques.

Plusieurs troubles ont été décrits durant et après la période de confinement^[24]: Troubles du sommeil, troubles anxieux, troubles dépressifs, risque suicidaire, troubles alimentaires (restriction alimentaire, accès hyperphagiques), conduites addictives (sevrage forcé, majorer la consommation), violences conjugales et, violence à l'égard des enfants. La revue de la littérature de Brooks et Al portant sur 24 études, mentionne les conséquences psychologiques chez les sujets infectés mis en quarantaine et qui sont : la crainte de mourir, de la colère, de l'irritabilité, le sentiment d'impuissance, de l'anxiété, de l'insomnie, difficulté de concentration, une détresse psychologique accrue et des symptômes de stress post-traumatique^[25].

Les sujets atteints de pathologies psychiatriques ont plus de difficultés à accéder aux services d'hospitalisation dédiés à la covid 19 parce qu'ils nécessitent une surveillance plus rapprochée et des soins particuliers.

En Algérie des cellules d'écoute de soutien psychologique ont été mises en place dans certains établissements à Alger au niveau de l'EHS en Psychiatrie Drid Hocine, Services de psychiatrie; CHU de Mustapha, Service de Psychiatrie, à Tizi-Ouzou, Service de Psychiatrie du CHU Nédir Mohamed^[25].

X/MALADIE DE KAWASAKI

Chez l'enfant des tableaux cliniques évocateurs de la maladie de Kawasaki ont été décrits. Parmi les signes digestifs initiaux, on retrouve de fortes douleurs abdominales, puis un choc cardiogénique avec une fraction d'éjection effondrée, regroupés sous le nom de syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS). Les signes cutanés sont présents, avec un érythème puis une desquamation. L'âge des enfants touchés, de 9 à 17 ans, est plus élevé que dans la forme habituelle de la maladie de Kawasaki^[21].

CONCLUSION

Les atteintes extra pulmonaires du SARS-COV2 sont très fréquentes, pouvant toucher les différents organes possédant des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et des protéases TMPRSS nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule hôte. Les principales manifestations sont cardiaques, thromboemboliques, rénales, et neurologiques. Les comorbidités peuvent grever le pronostic vital, et la thérapeutique doit être adaptée à chaque situation.

BIBLIOGRAPHIES

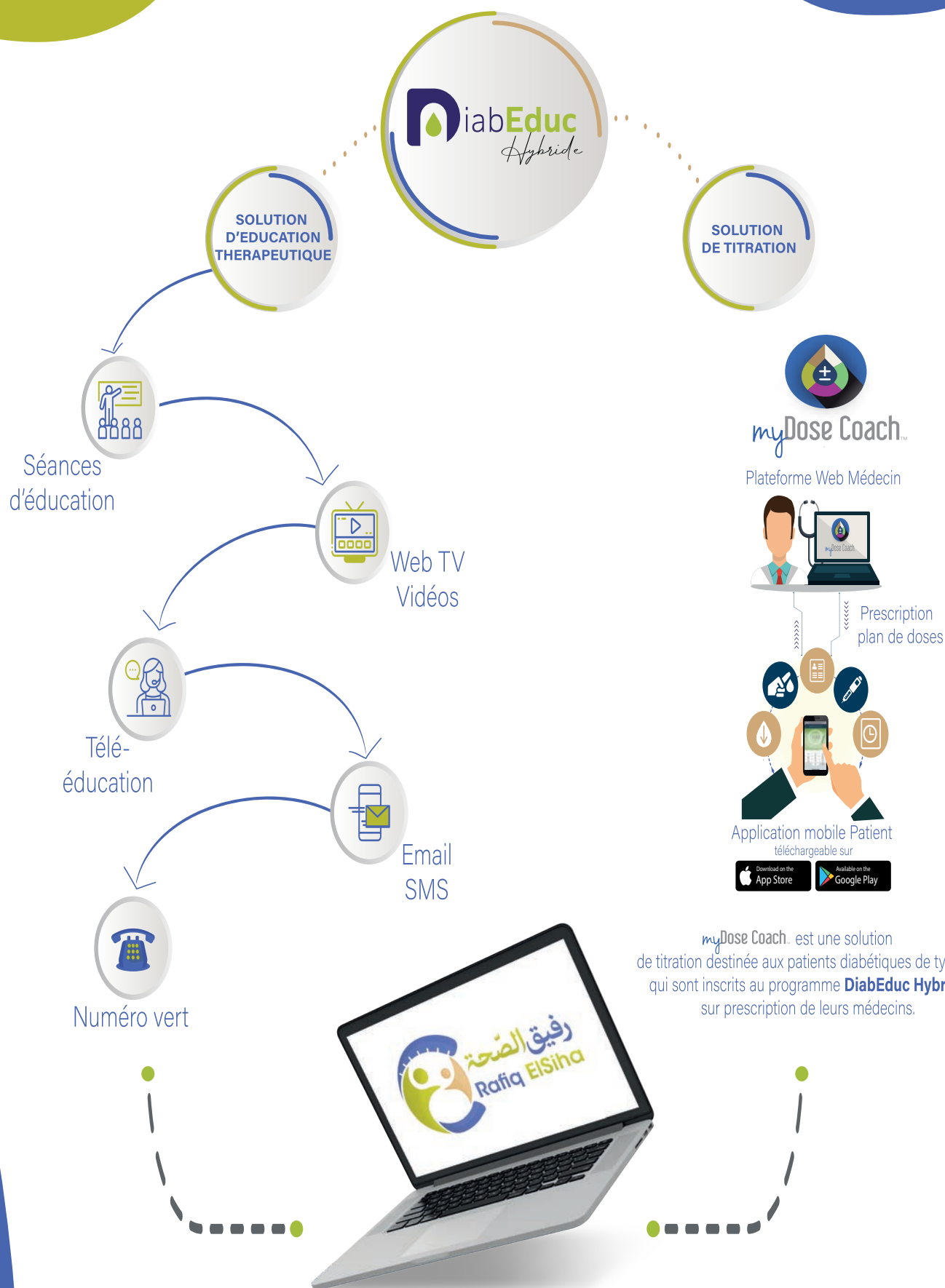
1. Filippetti, L., et al., Myocardite et COVID-19, mythe ou réalité? Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratique, 2020.
2. Martinot, M., et al., Facteur de risque d'évolution défavorable et manifestations extra-pulmonaires au cours du COVID-19. Médecine et Maladies Infectieuses, 2020. 50(6): p. S81.
3. Chakib, B., et al. PANDEMIE COVID 19: IMPACT SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE. DONNEES DISPONIBLES AU 1er Avril 2020. in Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2020. Elsevier.

4. Fiorina, L., et al. COVID-19 et troubles du rythme. in Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2020. Elsevier.
5. Van Nho, J.T. and E. Pardo, Complications cardiaques de la COVID-19 en réanimation. Le Praticien en Anesthésie Réanimation, 2020. 24(4): p. 212-217.
6. Hakim, R., P. Motreff, and G. Range. COVID-19 et SCA ST+. in Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2020. Elsevier.
7. Trimaille, A. and G. Bonnet. COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. in Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2020. Elsevier.
8. Levi, M. and M. Scully, How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood, 2018. 131(8): p. 845-854.
9. Klok, F., et al., Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research, 2020.
10. Buisson, L.S., Coagulopathie associée au COVID-19: les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. Le Praticien en Anesthésie Réanimation, 2020. 24(4): p. 190-195.
11. Sellal, F., et al., Manifestations neurologiques dans la pandémie de COVID-19. Pratique Neurologique-FMC, 2020. 11(3): p. 147-151.
12. Meppiel, E., et al., Manifestations neurologiques associées à l'infection SARS-CoV-2: le registre français NeuroCOVID. Médecine et Maladies Infectieuses, 2020. 50(6): p. S20-S21.
13. Flis-Richard, H. and F. Verdonk, Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). Le Praticien en Anesthésie Réanimation, 2020. 24(4): p. 186-189.
14. Darriverre, L., F. Fieux, and C. de la Jonquière, Acute renal failure during COVID-19 epidemic. Le Praticien en Anesthésie Réanimation, 2020. 24(4): p. 207-211.
15. Bonny, V., et al., COVID-19: Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue de Médecine Interne, 2020.
16. Sidibe, F.M., et al., Troubles digestifs révélateurs de la COVID-19 chez une patiente sous chimiothérapie pour cancer du sein au Mali. Bulletin du Cancer, 2020.
17. Caron, P. THYROID DISORDERS AND SARS-CoV-2 INFECTION: from pathophysiological mechanism to patient management. in Annales d'Endocrinologie. 2020. Elsevier.
18. Lania, A., et al., Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. European Journal of Endocrinology, 2020. 183(4): p. 381-387.
19. Brancatella, A., et al., Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. 105(10): p. dgaa537.
20. Bhatraju, P.K., et al., Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. New England Journal of Medicine, 2020. 382(21): p. 2012-2022.
21. Bull Acad Natl Med, 2020. 204(8): p. 781-782.
22. Mahieu, R. and V. Dubée, Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. Actualités Pharmaceutiques, 2020.
23. Rousseau, A., J.-R. Fenolland, and M. Labetoulle, Sars-Cov-2, Covid-19 Et Œil: Le Point Sur Les Données Publiées. Journal Français d'Ophtalmologie, 2020.
24. Mengin, A., et al., Conséquences psychopathologiques du confinement. L'Encéphale, 2020.
25. Asselah, F. F.O., Quelle conséquence de la pandémie de Covid 19 sur la santé mentale en population générale et spécifique atteint de troubles psychiatriques ? Algerian Journal of Allergy, 2020. Vol. 01(5): p. 75-79

DIABETES.
YOUR TYPE.

Pour vos patients Diabétiques

SANOFI



myDose Coach™ est une solution de titration destinée aux patients diabétiques de type 2, qui sont inscrits au programme **DiabEduc Hybride** sur prescription de leurs médecins.

Pour connaître les conditions d'adhésion au programme
DiabEduc Hybride contactez votre représentant **SANOFI**

Diabète et Covid 19

S. Zekri, A. Tebaibia

Service de Médecine Interne- EPH d'El Biar- Alger
Adresse mail: samiazekri@hotmail.fr

RÉSUMÉ

Les diabétiques, qu'ils soient de type1 (DT1) ou de type2 (DT2), sont plus à risque de faire des complications lorsqu'ils sont atteints de la Covid 19 par rapport à la population générale. Ceci est particulièrement vrai quand ils sont âgés, quand le diabète est compliqué ou s'il est associé à des comorbidités. Outre le diabète qui peut se déséquilibrer les menant parfois à l'acido-cétose diabétique nécessitant un protocole rigoureux de réanimation et un suivi régulier, les comorbidités associées au DT2, notamment l'obésité ou l'hypertension, sont autant de situations qui vont aggraver le risque de ces malades. Il est essentiel de les sensibiliser et les motiver, eux et leur entourage, pour qu'ils adoptent les gestes barrières, qu'ils veillent à leur équilibre en se contrôlant régulièrement sur le plan glycémique et tensionnel et qu'ils conservent un minimum d'activité physique en évitant les endroits de regroupement de la population. Dans cette mise au point, nous détaillons les risques de ces patients et nous abordons la thérapeutique nécessaire à la gestion des situations de décompensation tout en rappelant le risque iatrogénique des médicaments auxquels ils sont soumis habituellement.

MOTS CLÉS : Diabète et Covid 19, sensibilisation aux gestes barrières, comorbidités, décompensation acido-cétosique et hyperosmolaire, iatrogénie des médicaments.

Fin 2019, un nouveau virus spécifique de la famille des coronavirus causant des maladies humaines et animales a été identifié comme la cause de cas de pneumonies à Wuhan, une ville de la province chinoise de Hubei. Il s'est rapidement propagé par la suite, affectant maintenant presque tous les continents^[1] et provoquant les pires craintes dans l'humanité et particulièrement auprès des patients porteurs de maladies chroniques. Le diabète sucré, qu'il soit de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) figure dans la liste de ces pathologies à risque, pouvant se compliquer en cas de Covid-19, ce qui tend à provoquer la panique chez les personnes qui en sont atteintes et leurs soignants. A travers cette mise au point, nous voulons répondre aux préoccupations des uns et des autres en faisant la distinction entre ce qui a été prouvé par les études et certaines craintes, légitimes certes, mais sans fondement scientifique et donc caduques. Il est important de communiquer avec les patients pour les rassurer car la peur peut faire encore plus de mal que la maladie elle-même, et en même temps les pousser à adhérer aux mesures préventives dont certaines sont spécifiques à leur pathologie comme l'équilibre glycémique. Il faut néanmoins avoir en tête que certains aspects de cette nouvelle maladie sont encore à l'étude et n'ont pas encore de réponses.

LES DIABÉTIQUES NE SONT PAS PLUS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE INFECTÉS PAR LA COVID19 QUE LES AUTRES INDIVIDUS :

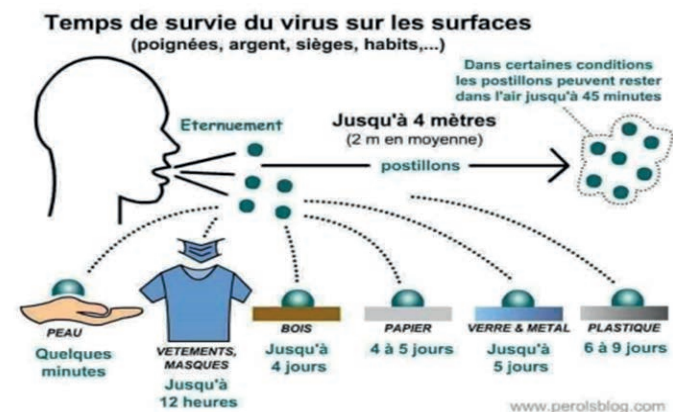
Beaucoup de choses ont été avancées sur la susceptibilité des diabétiques basées sur des prévalences des séries de Wuhan sans que celles-ci soit appariées à des groupes contrôles. Cependant, dans une méta-analyse reprenant 12 études en Chine, sur 2018 patients confirmés infectés, la prévalence du diabète est de 10,3 %; elle est finalement du même ordre que la prévalence des diabétiques en Chine en 2013 qui est rapportée à 10,9 % tous âges confondus. Maintenant, comme les patients diabétiques infectés ont en moyenne 49,6 ans, il faut comparer cette prévalence à celle de la classe d'âge correspondante dans la population, estimée à 12,3 %. Ainsi la prévalence des diabétiques parmi les patients atteints de COVID-19 est même inférieure à celle de la population générale. Nous retiendrons qu'il n'y a pas à ce jour d'argument pour affirmer que les personnes diabétiques seraient plus à risque d'être infectées par la Covid- 19 que la population générale. Par contre, une telle infection peut avoir des répercussions potentiellement plus graves pour les personnes diabétiques^[2].

COMMENT LES PERSONNES SONT-ELLES INFECTÉES ?

Le virus se propage par le biais de gouttelettes d'air contaminées qui sortent de la bouche des personnes infectées lors de la conversation, de la toux ou des éternuements. Le virus peut survivre dans l'environnement de quelques heures à quelques jours (selon les surfaces et les conditions environnementales) et toucher les surfaces contaminées, puis la bouche ou le nez est considéré comme le mode de transmission. Le virus est tué dans l'environnement avec des solutions à base d'alcool. Il est impératif que ces patients soient sensibilisés aux mesures barrières en particulier au port des masques de protection, au lavage fréquent des mains au savon et à l'eau en insistant pendant vingt secondes, sans oublier le brossage des ongles et à l'utilisation du gel hydro alcoolique à l'extérieur. La distanciation des personnes est de



mise, avec un minimum de 2 m imposés par la portée des postillons, et la contamination des mains est facilitée par la survie variable du virus sur les surfaces^[2,3] (Figure 1).



A quel point l'infection Covid 19 peut-elle être grave chez les diabétiques ? Cette maladie est généralement bénigne et la plupart des personnes touchées survivent à la maladie (environ 98%). Dans la grande majorité des cas (> 80%), les personnes infectées ne se plaignent de rien ou ne présentent que des symptômes légers comme un rhume ou un syndrome grippal modéré qui peut se traiter à la maison. Par contre, une minorité des personnes atteintes (environ 5%) peuvent développer une maladie grave comme une pneumonie ou même évoluer vers le décès après de sérieuses complications. Ce sont les personnes qui ont d'autres problèmes de santé, en particulier les personnes âgées, les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires, de maladies pulmonaires chroniques, d'hypertension ou de diabète qui sont à haut risque de complications. Le risque chez les personnes diabétiques infectées est particulièrement élevé si le diabète est ancien et compliqué d'une maladie rénale ou cardiovasculaire^[2]. Il en va de même pour le virus de la grippe et il est bon de rappeler que la vaccination annuelle est hautement recommandée pour les personnes diabétiques. Il n'existe par contre à ce jour aucun vaccin protégeant contre la Covid-19 mais la recherche progresse avec des prévisions d'aboutissement en 2021. Un vaccin développé par Pfizer et BioNtech rapporte une preuve d'efficacité à 90% selon une annonce de ces groupes pharmaceutiques, ce qui représente un énorme espoir pour l'humanité si cela se confirmait^[4].

Quelles complications faut-il craindre chez ces patients?

Les hôpitaux de Londres, dès les premiers stades de la pandémie Covid-19 ont signalé un nombre inhabituel de personnes atteintes par cette maladie qui ont développé une acidocétose diabétique, un état hyper os molaire hyper glycémique, ou la combinaison des deux^[5]. Ces situations sont nécessitées des doses très élevées d'insuline pour gérer l'hyperglycémie, administrées par pompe à insuline. Ces troubles pourraient résulter d'une résistance sévère à l'insuline associée à une diminution de la sécrétion en rapport avec le dysfonctionnement de la cellule bêta^[6]. Des préoccupations ont également

été soulevées au sujet du risque potentiel d'exacerbation de la « fuite pulmonaire » pouvant accentuer la perte des fluides chez les patients Covid-19 positifs, et rendant insuffisantes les quantités traditionnelles de remplacement ou réhydratation au cours de la gestion des acido-cétoses diabétiques. Sur la demande des cliniciens un régime d'insuline sous-cutanée a été mis à disposition sous forme de stratégie de sauvegarde pour la gestion de l'acido-cétose diabétique et sur le régime de remplacement des fluides basé sur un schéma développé par Umpierrez et ses collègues aux États-Unis^[7] accompagné de 2 stratégies de remplacement des flux. La première est celle de la Joint British Diabetes Societies^[8] comportant des conseils pour la gestion de l'acido-cétose typique. La seconde est un schéma plus prudent pour les sujets Covid-19 positifs ou suspects tenant compte du remplacement des fluides en cas d'hypovolémie significative ou de lésions rénales aiguës (**Encadré 1**). Il est très important de procéder à des examens fréquents des sujets âgés avec un suivi régulier de l'équilibre de la balance des fluides par des ionogrammes et par la mesure répétée des saturations en oxygène. Il est recommandé d'utiliser des analogues de l'insuline à action rapide avec des contrôles toutes les 4 heures avec un calcul des doses basé sur le poids corporel. Il est recommandé de poursuivre chez les sujets déjà traités par insuline ou d'introduire une insuline basale à côté chez ceux naïfs en insuline (Encadré 1-6). Ces protocoles d'administration sous -cutanée de l'insuline sont les bienvenus dans nos pays où les pompes restent quasi-inexistantes.

Encadré 1- Ligne directrice pour la gestion de l'acido-cétose diabétique (ACD) chez les patients positifs ou suspects de Covid19^[9]

- ✓ Cette approche n'est pas recommandée si
- ✓ ACD mixte/ état hyperosmolaire (osmolalité > 320- osmolalité= (2X Na)+ urée+glucose
- ✓ La personne est enceinte
- ✓ Désordre métabolique sévère (ph<7.0 ou bicarbonates <10 mmol/l ou potassium< 3.5 mmol/l
- ✓ Autre comorbidité situation significative (syndrome coronarien aigu, IRC stade 4 ou 5, atteinte hépatique sévère)
- ✓ Etat de conscience altéré
- ✓ Dans ces situations, l'aide des équipes de diabétologie doit être demandée précocement et les diabétologues doivent en référer à leur protocole ACD local
- ✓ But du traitement :
- ✓ Chute de l'acétonémie de 0,5 mmol/l
- ✓ Maintien du glucose à un niveau de sécurité sans hypoglycémie
- ✓ Cible de glycémie entre 6mmol et 14 mmol/l
- ✓ Du sérum glucosé supplémentaire est requis lorsque le glucose est inférieur à 14 mmol/l (par perfusion IV- voir remplacement des fluides plus bas)
- ✓ **Rappel :** Une ACD euglycémique peut survenir chez la femme enceinte et chez les patients sous ISGLT2
- ✓ **Cibles du traitement :**
- ✓ Cétones < 0.6mmol/l
- ✓ PH >7.3

Traduit de l'anglais- National UK Inpatient Diabetes Covid 19- Responses-group : Pr Gerry Rayman (chair) and al. Designed by Liecester Diabetes Center - Diabetes UK 2020^[5]

Encadré 2- Remplacement des fluides^[5]

La réhydratation doit se faire par voie IV

✓ Ressuscitation initiale : Si la TA systolique est inférieure à 90 mmHg perfusez en IV du SSI à 0.9% en 15 minutes. A répéter si la TA demeure inférieure et chercher le soutien de votre référent si vous avez eu besoin de plus d'un bolus.

	Quantité en ml/hre
1 ^{er} litre (à donner en 1h)	1000
2 ^{ème} litre (à donner en 2h)	500
3 ^{ème} litre (à donner en 2h)	500
4 ^{ème} litre (à donner en 4h)	250
5 ^{ème} litre (à donner en 4h)	250

Si une approche plus précautionneuse est nécessaire chez les patients Covid positifs ou suspects, après un bolus initial de 250 ml en 15 minutes, la table ci-dessous est juste un début et vise à éviter de donner des fluides de remplacement excessifs. Basez-vous sur votre jugement clinique, prenez fréquemment l'avis de votre référent et considérez une quantité de fluides plus importante si l'hypovolémie ou l'ACD est plus significative

Poids(en Kg)	Quantité de NaCl à 0.9% en perfusion (en ml/h)	
PH	Ph 7.1 ou moins	Ph supérieur à 7.1
Moins de 50	100	90
50 - 60	115	100
61 - 70	130	115
71 - 80	140	125
81 - 90	150	135
91 -100	165	145
Plus de 100	170	155

Rappel : Le serum glucosé (ex : SGH 10% à 125ml/h doit être perfusé lorsque la glycémie est inférieure à 14 mmol/l et revu avec prescription d'insuline lorsque l'acétonémie est inférieure à 0.6mmol/l. Le SGH à 10% est habituellement administré à côté du SSI à 0.9%. Pour l'ACD euglycémique le SGH à 10% doit être utilisé comme fluide de ressuscitation.

Encadré 3 - Insuline rapide^[5] :

- 1 dose / 4h sous cutanée d'insuline analogue rapide (Novorapid®, Humalog®, Apidra®)
- But : réduire les cétones d'au moins 0,5 mmol/l/h (2mmol/l en 4 heures)
- ✓ Dose initiale 0.4 U/Kg chaque 4 heures ; cette dose peut paraître importante cependant elle est équivalente à la dose IV utilisée dans la gestion de l'ACD standard
- ✓ Réduire à 0.2 U/Kg chaque 4 heures une fois la glycémie< 14 mmol/l
- ✓ Continuer jusqu'à ce que les cétones soient inférieurs à 0.6 mmol/l
- ✓ Les cétones ne baissent pas comme prévu : augmenter la dose d'insuline rapide à 0.5 U/Kg chaque 4 heures. Contacter l'équipe spécialisée dans le diabète. Considérer le switch vers l'injection par pompe si possible.

Encadré 4 - Insuline basale^[5]

Il faut toujours poursuivre ou débiter une insuline basale à longue durée d'action dans le traitement de l'ACD.

- ✓ Si une basale est utilisée, il faut la continuer
- ✓ Si l'insuline basale n'était pas utilisée auparavant une dose initiale de 0.15 U/Kg/j doit être commencée
- Si le patient utilise une pompe à insuline personnelle, il peut
 - soit continuer à utiliser sa dose de basale via la pompe si cette personne peut gérer la pompe par elle-même en toute sécurité
 - Ou basculer vers un schéma de basale sous-cutanée si la personne est incapable de gérer sa propre pompe ou si la pompe n'est pas disponible : utiliser la dose habituelle de basale (le patient peut la tirer de sa propre pompe ou donner 0.25 U /Kg/j. Les options d'insuline sont : Lantus®, Abasaglar® 1 fois /jr ou Levemir® 2 fs/j. Les doses de la basale dépendront du fait que le patient soit naïf en insuline ou déjà utilisateur de celle-ci.

Encadré 5 - L'hypokaliémie^[5]

L'effet de la COVID 19 sur la régulation du potassium demeure inconnu; aussi, le remplacement du potassium doit suivre les protocoles standards et doit être guidé par une surveillance toutes les 2 heures.

Encadré 6 - Surveillance de l'impact du traitement^[5]

Glycémie et cétones : à surveiller au moins toutes les 2 heures
Fluides : Enregistrement horaire, examen régulier et ajustement en fonction de l'état clinique
Saturations en Oxygène : évaluation régulière comme un marqueur potentiel de la surcharge des fluides

Quelles autres mesures sont importantes à prendre ?

La plupart des diabétiques ont d'autres composantes associées du syndrome métabolique comme l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie. Continuer le traitement de ces deux conditions avec des drogues appropriées est d'une importance capitale. Le traitement par les bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ARA2) pourrait augmenter l'expression des récepteurs ACE2 qui pourraient accélérer l'entrée des virus à l'intérieur des cellules [9]. Toutefois, comme le SRAS-CoV-2 pourrait nuire à la voie du récepteur ACE2/Mas et augmenter l'activité délétère de l'angiotensine 2, l'utilisation des IEC et des ARA2 pourrait protéger contre les lésions pulmonaires graves à la suite d'une infection. Sur la base de preuves actuellement disponibles, la plupart des sociétés savantes [10] (ESC, ACC, AHA) et les instances sanitaires recommandent que les patients continuent leurs régimes antihypertenseurs y compris les IEC et les ARA2. [10]

Concernant les statines il a été démontré qu'elles restaurent la réduction de l'ACE2 induit par l'augmentation des lipoprotéines de basse densité (LDLc) ou de la lipoprotéine(a). [11]

Les effets anti-inflammatoires pléiotropes des statines ont été attribués à l'augmentation de la régulation d'ACE2. Toutefois, bien que la modulation de l'expression d'ACE2 est associée à l'élévation du taux d'infection et de mortalité dans la Covid-19, les statines ne devraient pas être abandonnées en raison des avantages à long terme et du potentiel de faire pencher la balance vers une « tempête cytokinique » par effet rebond par augmentation de l'interleukine (IL)-6 et IL-1β. **Compte tenu des liens étroits entre le diabète et les maladies cardiovasculaires, il est important de contrôler les concentrations lipidiques chez tous les patients atteints de Covid-19.**

Les patients diabétiques de type 2 atteints de stéatose hépatique sont de plus en plus nombreux et sont probablement à risque accru d'inflammation plus prononcée, notamment un risque de ce que l'on appelle « l'orage ou tempête cytokinique » ; aussi, **ces patients doivent être considérés à risque accru de la COVID-19.** Le dépistage des marqueurs de l'inflammation à l'aide d'examen de laboratoire (ferritine, nombre de plaquettes, la protéine C réactive, et la vitesse de sédimentation) sont d'une importance cruciale et pourraient également aider à identifier les sous-groupes de patients pour lesquels l'immunosuppression (stéroïdes, immunoglobulines, blocage sélectif de cytokines) pourrait améliorer les résultats.

Il est connu que la majorité des diabétiques de type 2 ont du surpoids ou sont obèses. L'indice de masse corporelle est un déterminant important du volume pulmonaire, de la mécanique respiratoire et de l'oxygénation pendant la ventilation mécanique. Ces patients pourraient être à risque spécifique de défaillance ventilatoire et de complications pendant la ventilation. Par ailleurs, les personnes souffrant d'obésité ou de diabète ont une réponse immunitaire innée et adaptative caractérisée par une un état inflammatoire chronique de bas grade avec un taux de leptine élevée pro-inflammatoire et un taux bas d'adiponectine anti-inflammatoire [12]. En outre, l'obésité est souvent associée à l'inactivité physique conduisant à une résistance à l'insuline aggravée. Cette condition en soi altère les réponses immunitaires contre les agents microbiens, y compris l'activation et l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires et conduit à une dysrégulation de la réponse immunitaire contribuant aux complications associées à l'obésité [13]. En outre, le SRAS-CoV-2 peut induire des altérations métaboliques chez les patients qui ont été infectés par le virus, comme cela a été rapporté précédemment avec le Virus du SRAS [14], notamment en ce qui concerne le métabolisme des lipides [14]. Par conséquent, un suivi cardiométabolique prudent des patients ayant survécu à la maladie Covid-19 pourrait être nécessaire.

Enfin, il est important d'attirer l'attention sur les personnes atteintes de diabète qui travaillent comme professionnels de santé. Étant donné que la Covid-19 pourrait être plus grave chez les diabétiques, ces personnes devraient être déployées à l'écart des fonctions cliniques de première ligne dans la mesure du possible. Pour les cas où cela n'est pas réalisable une protection de haute qualité est souhaitable pour eux.

Quels sont les effets métaboliques potentiels des médicaments des patients diabétiques de type 2 suspectés ou atteints de la Covid-19?

METFORMINE

L'acidose lactique pourrait survenir si les patients sont déshydratés ; pour autant les patients devraient cesser de prendre la metformine et suivre les règles de gestion du diabète des jours de maladie. Pendant la maladie, la fonction rénale doit être surveillée attentivement en raison du risque élevé d'insuffisance rénale chronique ou rénale aiguë. La metformine devra être momentanément suspendue chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë.

Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose 2 ou SGLT2 inhibiteurs

Il s'agit notamment de canagliflozin, dapagliflozin et empagliflozin. Il existe un risque de déshydratation et d'acidocétose diabétique pendant la maladie, de sorte que les patients doivent cesser de prendre ces médicaments et suivre les règles de gestion des jours de maladie.

Les patients doivent éviter d'entreprendre ce traitement pendant une maladie respiratoire.

La fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance attentive pour le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Agonistes des récepteurs peptide-1 ou analogues du GLP1

Il s'agit notamment du liraglutide (disponible en Algérie mais non remboursé), lixisenatide, albiglutide, dulaglutide, exénatide LP et sémaglutide.

La déshydratation est susceptible d'entraîner une maladie grave, de sorte que les patients doivent être surveillés de près. Il faut encourager une consommation adéquate de liquide et des repas réguliers.

Inhibiteurs de la peptidase-4 de dipeptidyle ou inhibiteurs de la DPP4

Il s'agit de la sitagliptine (disponible mais non remboursée en Algérie), alogliptine, linagliptine et saxagliptine.

Ces médicaments sont généralement bien tolérés et peuvent être poursuivis.

Insuline

Il ne faut certainement pas arrêter l'insuline chez les patients traités par cette thérapie. Une auto surveillance régulière de la glycémie toutes les 2 à 4 heures devrait être encouragée, ou mieux si une surveillance continue du glucose est disponible elle devrait être instituée.

Il faudra ajuster régulièrement les doses pour atteindre les objectifs thérapeutiques fixés en fonction de l'ancienneté du diabète, des comorbidités et état de santé du patient.

La télémédecine devrait être utilisée pour suivre les examens de ces patients de façon régulière, l'auto surveillance glycémique et l'automesure tensionnelle ainsi que pour diffuser virtuellement des programmes d'éducation du patient et veiller à ce que les patients adhèrent à leur thérapie.

Conclusion

Les diabétiques ont le même risque d'exposition à la Covid 19 que la population générale. Cependant, lorsqu'ils contractent le virus Cov 2, ils sont plus à risque de faire des formes sévères ou graves, nécessitant le transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et aboutissant parfois au décès lorsqu'ils sont âgés ou ont des comorbidités. Devant des signes de gravité dont le diabétique doit être informé, la précocité de l'hospitalisation et la gestion rigoureuse des déséquilibres glycémique et hydro-électrolytique, la maîtrise des composantes infectieuse, inflammatoire et thrombo-embolique sont garantes d'une évolution le plus souvent favorable. Une sensibilisation accrue de cette population aux mesures barrières et à un suivi régulier de leur maladie, possible aujourd'hui grâce à la télémédecine, devraient permettre à certains d'entre eux d'échapper à la Covid 19 et à d'autres de faire des formes moins sévères en attendant le vaccin qui devrait arriver en 2021.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva : World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>, opens in new tab). Google Scholar
- 2- Thivolet C. : Diabète et Covid 19 : 10 messages-clé de la société francophone du diabète -14 mars 2020
- 3- Dr. van Doremalen, Mr. Bushmaker, and Mr. Morris : Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>
- 4- Albert Bourla : annonce du président directeur général de Pfizer du lundi 9 novembre 2020
- 5- Gerry Rayman and al : National UK Inpatient Diabetes Covid 19 - Responses- group. Diabetes UK <https://www.onlinelibrary.wiley.com/asset/d8d9af02-75f8-4743-10.1111/dom.14134>, 22, 10, (1892-1896), (2020).
- 6- Prashanth Vas, David Hopkins, Michael Feher, Francesco Rubino, Martin Whyte, Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay, Diabetes, Obesity and Metabolism, 10.1111/dom.14134, 22, 10, (1892-1896), (2020).
- 7- R. I. G. Holt, Reducing inpatient hypoglycaemia, Diabetic Medicine, 10.1111/dme.14334, 37, 7, (1085-1086), (2020).
- 8- Marcio José Concepción Zavaleta, Cristian David Armas Flórez, Esteban Alberto Plasencia Dueñas, Julia Cristina Coronado Arroyo, Diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic in a developing country, Diabetes Research and Clinical Practice, 10.1016/j.diabres.2020.108391, (108391), (2020).
- 9- Fang L, Karakiulakis G, Roth M : Are patients with hypertension and diabetes at increased risk for Covid-19 infection ? Lancet resp Med 2020 : 8 : e21).
- 10- de Simone G. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-onhypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-onhypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (accessed April 15, 2020).
- 11- Shin YH, Min JJ, Lee JH. The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts. Heart Vessels 2017; 32: 618-27.
- 12- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. Adv Nutr 2016; 7: 66-75
- 13- Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol 2020; published online April 5. DOI:10.1007/s00592-020-01522-8.
- 14- Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep 2017; 7: 9110. 19 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic

Manifestations cardiovasculaires et Covid-19

Abdelhalim Taleb, A. Bachir Cherif, N. Damene Debbih, R. Nedjar, F. Hamida, A. Bouraghda, M. T. Bouafia

Service De Médecine Interne Et Cardiologie Chu Blida

RESUME

Les coronavirus sont connus pour attaquer le système cardiovasculaire CV, et il semble par ailleurs que le virus puisse s'attaquer directement au muscle cardiaque. À ce niveau, le virus aura un double impact ; en effet, une sévérité de l'infection si l'hôte possède des comorbidités cardiovasculaires, et le virus peut causer des lésions cardiovasculaires pouvant engager le pronostic vital. Les thérapeutiques associées au COVID-19 peuvent avoir des effets indésirables cardiovasculaires. Une attention particulière doit être accordée à la protection cardiovasculaire pendant l'infection au COVID-19.

Des données relayées par les médecins chinois, italiens e.a. démontrent qu'en dehors des poumons, des malades développent des problèmes cardiaques parfois sévères sous forme de myocardiite aiguë, d'un syndrome coronarien aigu (SCA), ou des arythmies entraînant chez les plus atteints de l'insuffisance cardiaque, un état de choc ou un arrêt cardiaque. Une atteinte cardiaque est donc un facteur qui concourt au mauvais pronostic de l'affection virale et qu'il faut détecter. Les malades qui ont un SCA mais dont le tableau pulmonaire est à l'avant plan risquent de voir leur prise en charge cardiologique dangereusement retardée.

À l'inverse, des patients qui se présentent avec un tableau d'apparence purement « cardiologique » risquent de ne pas être adéquatement diagnostiqués comme COVID-19. Enfin, l'attention portée sur le COVID-19 et la peur du patient vis-à-vis de la contagiosité de ce virus risquent de retarder leur venue à l'hôpital. Ces données impactent directement la façon dont les médecins et les hôpitaux doivent penser aux patients cardiaques COVID-19, en particulier dès les premiers signes de la maladie. Il est donc primordial de disposer de recommandations pour la prise en charge de toutes les personnes ayant des problèmes cardiaques préexistants et ceux dont l'atteinte myocardique par le virus est démontrée.

MOTS-CLÉS : système cardiovasculaire, myocardiite, syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque, arythmies.

ABSTRACT

Cardiovascular events and Covid-19

Coronaviruses are known to attack the cardiovascular system, and it also appears that the virus might attack the heart muscle directly. At this level, the virus will have a double impact ; indeed, a severity of the infection if the host has cardiovascular comorbidities and the virus can cause cardiovascular damage which can be life-threatening. Therapeutics associated with COVID-19 may have adverse cardiovascular effects. Special attention should be paid to cardiovascular protection during COVID-19 infection. Data relayed namely by Chinese and Italian physicians show that besides the lungs, certain patients develop sometimes severe cardiac problems, such as acute myocarditis, acute coronary syndrome (ACS), or arrhythmias that in turn lead to heart failure, shock, or cardiac arrest in those most affected. Cardiac damage is therefore a factor contributing to the poor prognosis of COVID-19 and it must be detected. Patients who have an ACS but whose pulmonary picture prevails may have their cardiac management dangerously delayed. Conversely, patients who present with an exclusively "cardiological" picture may not be properly diagnosed as COVID-19.

Finally, the focus on COVID-19 and the patients' fear of the contagiousness of this virus may delay their presentation at the hospital. These data directly impact the way physicians and hospitals should consider COVID-19 cardiac patients, especially at the first signs of the disease. It is therefore essential to have recommendations for the management of all patients with preexisting heart problems and those with demonstrated myocardial damage caused by the virus.

KEY WORDS : cardiovascular system, myocarditis, acute coronary syndrome, heart failure, arrhythmias.

A. INTRODUCTION

Le SARS-CoV-2 a un tropisme pour le système cardiovasculaire et les études qui en attestent sont désormais nombreuses. Le myocarde est particulièrement visé, tout comme l'est l'endothélium de la paroi artérielle. L'atteinte myocardique est mise en évidence avec une grande précision par les biomarqueurs, en premier lieu la troponine cardiaque.

La COVID-19 peut avoir un impact direct sur le système cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires préexistantes peuvent prédisposer à une infection par COVID-19 ou l'aggraver. Ainsi l'impact de l'infection semble être plus intense si l'hôte présente des comorbidités cardiovasculaires, d'autant plus qu'il s'agit le plus souvent de sujets âgés fragiles et à immunité réduite. Les thérapies pour COVID-19 peuvent entraîner des effets indésirables

cardiovasculaires à la phase aiguë potentiellement graves et nécessitant une surveillance rapprochée. Les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires infectées par le virus ont un risque plus élevé d'effets indésirables, et sont considérées de mauvais pronostic. Des effets cardiovasculaires chroniques passant par une perturbation du métabolisme lipidique sont également des conséquences connues des coronavirus.

B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA COVID-19

L'atteinte cardiaque dans le COVID est présente et grave, en effet le virus a un double effet au niveau cardiovasculaire : l'infection sera plus intense si l'hôte possède des comorbidités cardiovasculaires et, le virus peut lui-même causer des lésions cardiovasculaires potentiellement mortelles.

En Italie on compte (52 %) de patient avec des antécédents de maladie cardiovasculaire, 30 % souffrant de coronaropathie et 22 % avec un trouble du rythme de type fibrillation atriale ⁽¹⁾.

L'atteinte cardiaque directe rapportée chez les patients hospitalisés est estimée entre 7 et 17 % en fonction des séries, et constitue 59 % des décès relatifs au SARS-CoV 2 ⁽²⁾. Néanmoins il s'agit des complications observées uniquement chez les patients hospitalisés et non pas sur l'ensemble des sujets infectés.

C. MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES DU COVID-19

Les statistiques concernant les atteintes cardiaques liées au COVID-19 sont encore très limitées dans les pays occidentaux. Elles sont non seulement incomplètes mais on fait face à une absence de comparaison directe entre les patients « naïfs » qui développent des complications cardiologiques et ceux déjà cardiaques avant d'être infectés et qui suite au virus se déstabilisent.

C.1. HYPERTENSION ARTERIELLE

a. Relations entre hypertension artérielle, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et COVID-19.

La prévalence d'une hypertension artérielle (HTA) préexistante semble être plus élevée chez les patients qui développent une forme sévère de COVID-19 ^(3,4). Cette association s'applique vraisemblablement aussi pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et pour la mortalité. Les études antérieures à partir desquelles sont issues les données n'ont pas été ajustées en fonction de l'âge et l'impact de l'âge doit encore être évalué. Les mécanismes qui expliquent les relations potentielles entre l'HTA et le COVID-19 sont inconnus, mais compte tenu du rôle important du SRAA/ACE2 dans la physiopathologie de l'HTA, il est possible qu'une dérégulation de ce système soit en cause. À la lumière de ces données, il a été avancé que le traitement de l'HTA avec des inhibiteurs du SRAA puisse influencer la liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2, favorisant la maladie ⁽⁵⁾.

Ceci est basé sur certaines découvertes expérimentales selon lesquelles les inhibiteurs du SRAA provoquent une augmentation compensatrice des niveaux tissulaires d'ACE2 ⁽⁶⁾ et que les inhibiteurs de l'ACE peuvent être nocifs chez les patients exposés au SARS-CoV-2. ⁽⁷⁾

Cependant Il est important de souligner qu'il n'y a aucune preuve claire que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) soit associée à une surexpression de l'ACE2 dans les tissus humains. Les données disponibles à partir d'échantillons sanguins suggèrent qu'il n'y a pas d'association entre les niveaux circulants d'ACE2 et l'utilisation d'antagonistes du SRAA ⁽⁸⁾.

Il apparaît également que dans les modèles expérimentaux, les ARA II peuvent avoir une influence potentiellement protectrice ^(9,10).

À ce jour, il n'y a aucune preuve clinique pour soutenir les effets indésirables ou bénéfiques des inhibiteurs du SRAA chez les patients COVID-19 et conformément aux directives des sociétés savantes en maladies cardiovasculaires, les patients sous IEC ou ARA II ne doivent pas arrêter leur traitement, ^(8,11).

b. Points clés

- L'absence d'ajustement sur l'âge pourrait biaiser l'association entre l'hypertension Artérielle et le risque de complications ou de décès dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2. Il n'existe actuellement aucune preuve suggérant que l'HTA soit un facteur de risque indépendant ;
- Il n'existe pas non plus de preuve démontrant qu'un traitement préalable par IEC ou ARA2 augmenterait le risque d'infection par le COVID-19, ou le risque de développer des complications ;
- La prise en charge de l'hypertension artérielle doit suivre les recommandations existantes, notamment celles de l'ESH-ESC 2018. Aucune modification de traitement n'est nécessaire pendant la pandémie de COVID-19 ;

- Les patients hypertendus confinés ne devraient pas se rendre à l'hôpital pour des visites de routine pendant cette pandémie. Ils peuvent bénéficier d'une surveillance de la pression artérielle à domicile, avec des consultations par vidéoconférence ou par téléphone si besoin.
- Les patients hypertendus peuvent présenter un risque accru d'arythmie en raison d'une maladie cardiaque sous-jacente ou de la fréquence élevée d'hypokaliémie signalée chez les patients atteints d'une infection grave par COVID-19 ;
- Il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement antihypertenseur chez les patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19, notamment en cas d'hypotension ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- Chez les patients hypertendus connus nécessitant une ventilation invasive, le traitement antihypertenseur parentéral n'est indiqué qu'en cas d'hypertension

C.2. ATTEINTE MYOCARDIQUE

1. Directe

Atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), que les cardiomyocytes expriment de manière importante. Cela pourrait être à l'origine de véritables myocardites ; Selon l'étude d'Oudit, l'ARN viral du SRAS-CoV a été détecté dans 35 % des cœurs humains autopsiés pendant l'épidémie de SRAS à Toronto ⁽¹²⁾.

Les mêmes auteurs ont confirmé que le SARS-CoV peut causer une lésion myocardique dépendante de l'ACE2 (ACE2-dependent myocardial infection) ⁽¹³⁾, identifié comme un récepteur fonctionnel pour les coronavirus (la modélisation moléculaire une grande similitude structurelle entre les domaines récepteurs du SRAS-CoV et SARS-COV 2) ⁽¹⁴⁾.

2. Indirecte par infarctus

Atteinte myocardique indirecte par infarctus de type 1 (rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe) ou de type 2 (secondaire à une inadéquation de la demande et des apports myocardiques en oxygène secondaire à l'insuffisance respiratoire, orage cytokinique).

C.3. MYOCARDITE

La myocardite est par définition une maladie inflammatoire du muscle cardiaque causée par l'infiltration au sein des myocytes de cellules « immuno-compétentes ». Des autopsies de patients du COVID-19 ont révélé des infiltrations pulmonaires et myocardiques par des cellules inflammatoires mononucléaires, traduisant une attaque virale ou une intense réaction immunitaire déclenchée ⁽¹⁵⁾. La présence des récepteurs ACE- 2 au niveau cardiaque profitent au COVID-19 pour infester les cellules. Biologiquement, la myocardite se reflète par une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques comme déjà rappelé.

Ce processus inflammatoire peut faire suite à tout type de lésion cardiaque. L'affection est de nature complexe et présente de multiples visages et étiologies dont des maladies infectieuses de tout bord (virales, bactériennes, mais aussi protozoaires, ou parfois fongiques...).

La myocardite aiguë est souvent le résultat non seulement d'une infection virale qui nécrose directement le myocarde mais aussi la conséquence comme décrit précédemment d'une réponse immunitaire excessive qui est à l'origine déclenchée par l'organisme pour éliminer l'agent infectieux. Actuellement pour le COVID-19 on ne connaît pas le(s) mécanisme(s) qui conduisent à l'inflammation du cœur. Les entérovirus ont un tropisme direct pour les cardiomyocytes qu'ils « lysent » et sont impliqués par ce mécanisme dans des cas de myocardites fulminantes ⁽¹⁶⁾. Le COVID-19 pourrait infecter les cellules cardiaques de la même manière et les lyser secondairement après répllication de leur ARN. La découverte du virus dans les cardiomyocytes étaye cette hypothèse. D'autres virus comme le parvovirus B19 ciblent les cellules endothéliales vasculaires cardiaques. Le corona aurait des propriétés similaires comme expliqué précédemment. Les mécanismes pathogènes par lequel le B19 exerce son action sont multiples et peuvent impliquer une cytotoxicité directe sur les protéines cellulaires, une activation de l'interleukine-6, la production de facteurs de nécrose tumorale, ainsi que la stimulation d'un processus d'apoptose et d'autolyse. L'infection des cellules endothéliales est également associée à la chronicisation de la maladie, et plus tard au développement d'une cardiopathie dilatée, avec altération de fonction du ventricule gauche. Les conséquences à long terme du COVID-19 ne sont évidemment pas encore évaluables mais on peut penser par les similitudes entre les 2 infections que certains patients ne sortiront pas indemne de leur myocardite.

Des COVID-19 ont en effet présenté des formes de myocardites sévères avec altération aiguë de la fonction du VG. Le diagnostic d'une myocardite quant à lui n'est pas aisé. L'aspect ECG le plus typique de la myocardite est généralement l'apparition de changements non spécifiques de l'onde T (ondes T négatives) comme on pourrait le voir dans le SCA ou l'hypertrophie ventriculaire gauche. D'autre part, des ECG de patients avec myocardite étaient similaires à ceux d'un STEMI, ou des patients développant un syndrome de Takotsubo. Les examens complémentaires aident à faire la différence. Dans la myocardite, des niveaux de troponine très élevés (>10.000ng/L), signent une atteinte cardiaque parfois fulminante.

En ce qui concerne le pronostic, quelques décès de patients COVID-19 liés à ces myocardites sont rapportés, toutefois l'incidence semble heureusement faible voire anecdotique. Les implications thérapeutiques qui découlent de ces observations sont importantes. Sous support inotrope, des réanimateurs ont pu observer que certaines myocardites qui au départ prenaient une tournure foudroyante ont finalement vu une fin heureuse. Il a par ailleurs été rapporté des normalisations des paramètres hémodynamiques, de l'oxygénation, de la fonction cardiaque lors de l'administration de traitements modulant l'inflammation comme la méthylprednisolone (hautes doses jusqu'à 200mg/jour), ou des immunoglobulines (20 g/jour) ⁽¹⁷⁾.

C.4. TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

L'incidence et le type de trouble du rythme pouvant être liés à l'infection au COVID-19 ne sont pas encore connus. Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 138 patients hospitalisés pour une infection pulmonaire au COVID-19 à Wuhan, en Chine, des troubles du rythme sont apparus chez 23 patients (16,7%) et des lésions myocardiques chez 10 (7,2%) patients (définis par une augmentation de la troponine ou une nouvelle anomalie sur l'ECG ou l'échographie cardiaque). Les troubles du rythme cardiaque étaient considérés comme une complication grave et survenaient plus souvent chez les patients transférés en réanimation par rapport aux patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle 16 [44%] des 36 patients versus 7 [6,9%] des 102 patients respectivement, $p < 0,001$ ⁽¹⁸⁾. Cependant, le type et la durée des arythmies n'étaient pas précisés dans cette étude. D'une manière générale, le traitement en aigu des troubles du rythme cardiaque chez les patients infectés par le COVID-19 ne doit pas être différent de la prise en charge des patients non infectés, et doit être en accord avec les recommandations de l'ESC, de l'EHRA et autres recommandations actuelles. ^(19,20,21,22,23,24).

Dans une cohorte de 137 patients admis pour COVID-19, 7,3 % ont présenté des palpitations ⁽²⁵⁾. La moitié des patients hospitalisés en USI ont présenté une arythmie cardiaque, sans préciser le type de ces troubles ⁽²⁶⁾. Cette prévalence élevée peut être expliquée par les troubles métaboliques, hypoxie, stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA. Cependant, il faut toujours penser à une myocardite devant une arythmie maligne avec lésion myocardique aiguë ^{(27),(28)}. Les extrasystoles ventriculaires (ESV) et l'amplitude des QRS sont à surveiller. Ces myocardites fulminantes entraînent une diminution très rapide de l'amplitude du QRS.

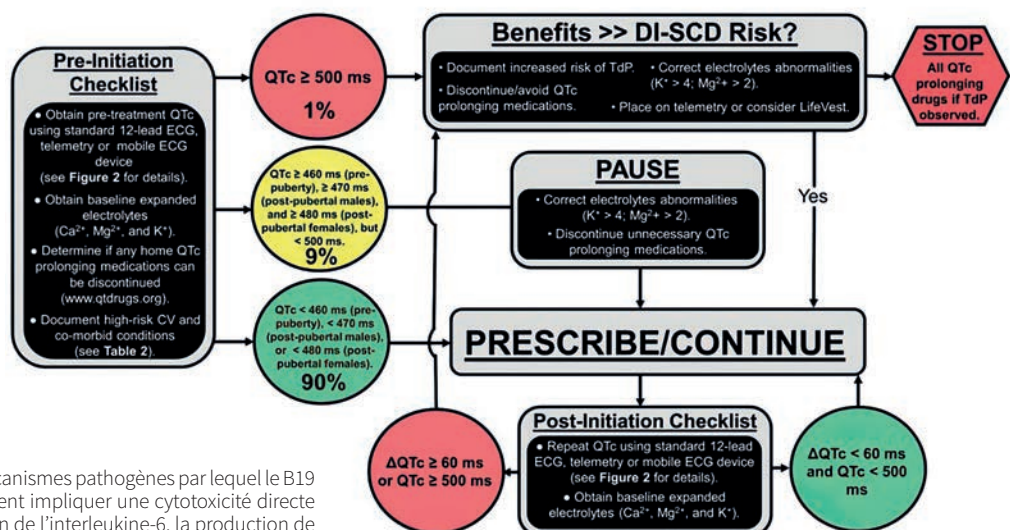


Fig. 1. Algorithme pratique de la Mayo clinique

C.5. CARDIOMYOPATHIE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Dans la série de Zhou et al. ⁽²⁹⁾, une insuffisance cardiaque a été observée chez 23 % des patients présentant une COVID-19 en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante, avec une mortalité importante.

La poussée d'insuffisance cardiaque sur cardiopathie pose également un problème de diagnostic initial et peu retarder le diagnostic du COVID-19 et augmenter la contagiosité, élément important à prendre en considération en cas de suspicion de l'infection à coronavirus chez un patient cardiaque. Un tableau d'insuffisance cardiaque droite avec hypertension pulmonaire a été observé surtout dans un contexte de SDRA. Certains patients ont présenté des tableaux de choc cardiogénique ou mixte, d'où l'intérêt de la réalisation d'une TDM thoracique une échographie cardiaque et le dosage du peptide natriurétique pour clarifier le diagnostic [30,31]. Dans certaines situations une assistance circulatoire s'impose (ECMO veino-veineuse vs veino-artérielle), avec des résultats malheureusement décevants [32].

C.6. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Le COVID-19 est associé à un risque thromboembolique élevé, plusieurs facteurs sont incriminés : une immobilisation prolongée, l'inflammation responsable d'un état d'hypercoagulabilité et de dysfonction endothéliale. Entre autres des taux élevés de D-dimères D (> 1 g/L) étaient fortement corrélés à une mortalité intra-hospitalière élevée [29].

La thrombo-prophylaxie optimale pour les patients COVID-19, n'est pas encore bien étudiée, c'est pourquoi il faut appliquer les protocoles déjà approuvés de prophylaxie [33].

C.7. SYNDROMES CORONARIENS AIGUS (SCA)

C.1.1.SCA sans élévation du segment ST

La prise en charge des patients atteints de SCA ST- doit être guidée par la stratification du risque. Le dépistage du SARS-CoV-2 doit être effectué dès que possible après le premier contact médical, quelle que soit la stratégie de traitement envisagée, afin de permettre la mise en oeuvre des mesures d'isolement adéquates. Les patients doivent être classés selon les 4 groupes de risque recommandés (très haut risque, haut risque, risque intermédiaire et faible risque) et le traitement effectué en conséquence (fig.2).

Les patients avec élévation de troponine mais stables cliniquement (pas de modification ECG ni récurrence de la douleur) peuvent bénéficier d'une prise en charge initiale conservatrice. L'imagerie non invasive via scanner coronaire peut accélérer la stratification du risque, permettre d'éviter une approche invasive et autoriser une sortie précoce.

Pour les patients à haut risque, il faut prévoir une stratégie invasive précoce (< 24 heures) et stabiliser le patient en attendant. Dans le cas d'un test COVID-19 positif, le patient doit être transféré dans un hôpital équipé pour prendre en charge les patients atteints du COVID-19.

Les patients avec un risque intermédiaire devraient être soigneusement évalués et il faut tenir compte des diagnostics alternatifs à l'infarctus du myocarde de type 1, tels qu'un infarctus de type 2, une myocardite, des lésions myocardiques dues à une détresse respiratoire ou à une défaillance multi viscérale ou un syndrome de Tako-tsubo. Dans le cas où l'un des diagnostics différentiels semble possible, une stratégie non invasive devrait être envisagée et le scanner coronaire devrait être privilégié si l'équipement et l'expertise locale le permettent.

En cas de test COVID-19 positif, les patients devraient être transférés pour une prise en charge invasive dans un hôpital équipé pour prendre en charge les patients COVID-19 positifs. En période de forte demande mais de disponibilité réduite des laboratoires de cathétérisme cardiaque, une prise en charge conservatrice peut être envisagée avec sortie précoce de l'hôpital et suivi clinique organisé.

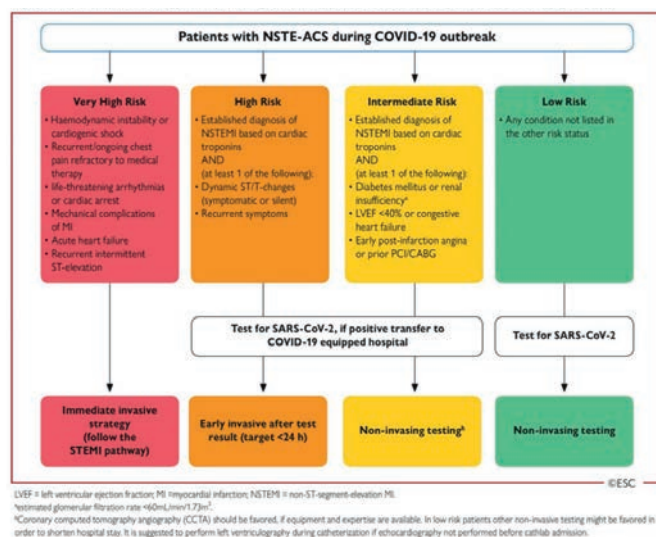


Fig. 2. Recommendations for management of patients with NSTEMI-ACS in the context of COVID-19 outbreak

Des données récentes en provenance de Chine suggèrent que les lésions myocardiques au cours d'une infection par COVID-19 comme l'indiquent les taux élevés de troponine représentent un indicateur puissant prédisant un risque plus élevé de complications et de décès. Plusieurs publications ont tenté de faire un cadastre des SCA. Sur 138 patients en majorité des hommes d'âge moyen de 56 ans (42-68 ans) hospitalisés à l'hôpital universitaire Zhongnan de Wuhan en Chine, 7% ont présenté un syndrome coronaire aigu [34]. 26 % des patients ont dû être rapidement (dans un délai moyen d'un jour après admission) admis aux soins intensifs suite à l'apparition de complications, en majorité un ARDS (61.1%). Plus de 70% parmi eux avaient des comorbidités et 1 sur 4 une maladie cardio-vasculaire préexistante. Une fois aux soins intensifs, 22.2% de ces patients critiques ont présenté un SCA. Le niveau de troponine I était en moyenne de 11.0 pg/ml (5.6-26.4) comparé à la valeur de 6.4 pg/ml (2.8-18.5) pour les autres patients sans nécessité de soins aigus. Une telle observation rejoint une publication du Lancet de janvier 2020 où 12% des patients COVID hospitalisés étaient considérés comme compliqués d'une atteinte cardiaque comme en témoignait des niveaux de Troponine I élevés. Il n'y a pas de détails concernant la nature de cette atteinte. Dans cette même publication, il faut notifier également qu'aucun des patients n'a présenté de douleurs thoraciques à l'admission et que le symptôme cardinal était la dyspnée. Enfin, les médecins ont notifié ces atteintes myocardiques chez 1 patient sur 3 lorsqu'ils étaient admis aux soins intensifs [35].

D'autre part, cette pandémie a un impact négatif sur la prise en charge des SCA. En Chine, comme en Italie il a été observé un délai 'anormalement long' dans la prise en charge tant de patients COVID-19 (+) ou (-) et présentant un tableau d'infarctus. Ce délai est parfois la conséquence d'une mauvaise perception par le patient de ses symptômes (délai allongé entre le début des symptômes et l'appel des secours) ou la crainte d'être hospitalisé dans un service où indubitablement il pourrait contracter le COVID-19. On constate également dans la majorité des centres une diminution des admissions pour SCA. La revascularisation rapide reste le traitement de choix du STEMI, même en présence d'une infection COVID-19 prouvée. Le recours à la fibrinolyse doit être réservé aux patients n'ayant pas accès à ce traitement de premier choix. Afin de permettre de poursuivre une telle activité, il a été recommandé aux services de réorganiser les salles d'urgence et de cathétérisme cardiaque. Le but étant d'adapter les procédures pour permettre aux patients COVID (+) ou suspects de l'être de bénéficier d'une revascularisation tout en garantissant à ceux qui sont testés négatifs pour le virus la sécurité de ne pas contracter le virus durant leur séjour hospitalier. Quant aux positifs, ces recommandations visent bien entendu à protéger le personnel soignant.

Ci-dessous les Fig.3, Fig.4 résumé de la conduite à tenir devant les syndromes coronariens aigus avec et sans sus-décalage du segment ST, STEMI et NSTEMI.

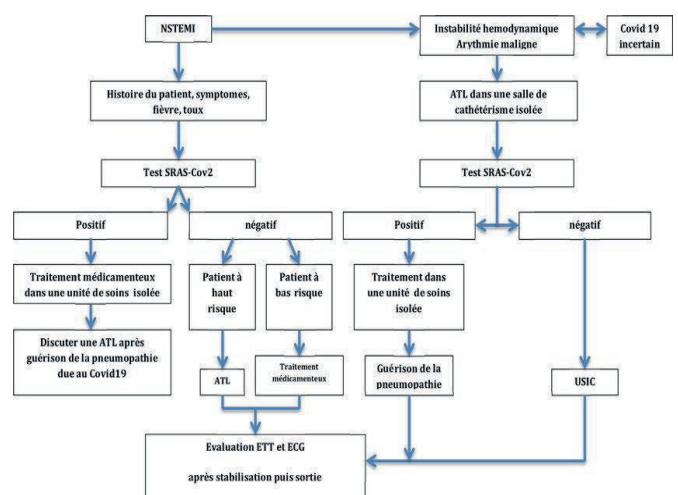


Fig. 3. Prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST NSTEMI dans le COVID-19.

C.1.1.SCA avec élévation du segment ST

L'épidémie de COVID-19 ne doit pas compromettre la reperfusion en urgence des patients présentant un SCA ST+. Conformément aux recommandations actuelles, la reperfusion reste indiquée chez les patients présentant des symptômes d'ischémie d'une durée < 12 heures et une élévation persistante du segment ST dans au moins 2 dérivation contiguës [36]. Parallèlement, la sécurité des professionnels de santé doit être assurée. [37]. Ainsi, en l'absence de tests antérieurs, tous les patients SCA ST+ doivent être pris en charge comme s'ils étaient positifs pour le COVID-19 jusqu'à preuve du contraire.

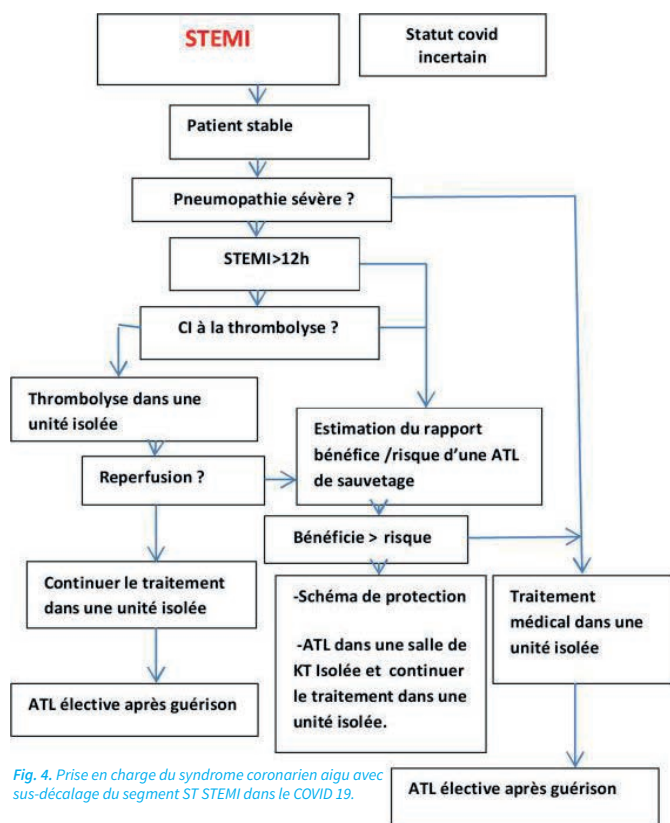


Fig. 4. Prise en charge du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST STEMI dans le COVID 19.

D. INTERACTIONS COEUR/TRAITEMENT DU COVID-19

Les mesures préventives sont actuellement la meilleure stratégie de lutte contre le COVID-19. Alors que des vaccins et des anticorps monoclonaux contre le SRAS-CoV-2 sont en cours de développement, un certain nombre d'autres thérapies sont utilisées, d'où l'importance de revoir les effets indésirables des molécules utilisées et les éventuelles interactions avec le système cardiocirculatoire.

D.1. Les antiviraux

Le lopinavir/ritonavir peut entraîner un allongement du QT, en particulier chez les patients suivis pour un syndrome de QT long congénital ou ceux qui prennent d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT⁽³⁸⁾. Le QTc long si > 440 ms chez l'homme, > 460 ms chez la femme. La durée de l'intervalle QT doit se mesurer à des fréquences entre 60 et 85/mn dans les dérivation où l'onde T est la plus ample et où le retour à la ligne isoélectrique est le plus net (souvent en V2), depuis le début du QRS jusqu'à la jonction entre la tangente de la pente descendante maximale de l'onde T avec la ligne isoélectrique. Dans ces conditions, QT pathologique si > 440 ms (Fig. 4). Si la FC est moins de 60 battements par minute (Bpm) et au-delà de 85 bpm, on doit corriger le QT (Bazett), $QTc = QTm/V.R.R$.

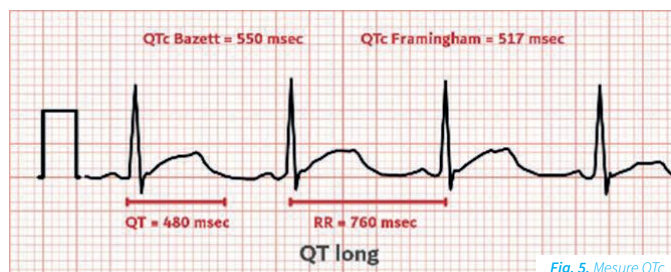


Fig. 5. Mesure QTc.

Un ajustement du QTc s'impose chez les patients ayant des QRS larges, ayant une stimulation ventriculaire ou un bloc de branche gauche complet en appliquant une formule qui prend en considération la largeur du QRS ; $QTc (ajusté) = QTc - (QRS - 100)$.

Quand le QTc > 500 ms le risque de mort subite devient significatif, il faut confier le malade à une prise en charge spécialisée en milieu hospitalier.

Le ribavirine et le lopinavir peuvent interagir avec les anticoagulants : la ribavirine a des effets variables sur la warfarine⁽³⁹⁾ et l'association lopinavir/ritonavir peut nécessiter une réduction de la dose voire l'arrêt de certains AOD^(40,41). Le lopinavir/ritonavir peut interférer avec les inhibiteurs de P2Y12 entraînant une diminution des concentrations sériques du clopidogrel et du prasugrel et

une augmentation des concentrations sériques du ticagrélor⁽⁴²⁾. Vu le risque thrombotique/hémorragique, des approches guidées par des tests d'activité plaquettaire peuvent être envisageable⁽⁴³⁾.

Les statines peuvent également interagir avec le lopinavir/ritonavir avec un risque majeur de rhabdomyolyse. La lovastatine et la simvastatine, en particulier, sont contre-indiquées en cas de co-administration avec le lopinavir/ritonavir. D'autres statines comme l'atorvastatine et la rosuvastatine, peuvent être administré à des faibles doses⁽²⁹⁾. Le Tableau 3 résume les interactions des antiviraux et les ajustements thérapeutiques possibles⁽²⁾.

D.2. La chloroquine/hydroxychloroquine

Il s'agit d'un antipaludéen de synthèse qui bloque l'activité virale en augmentant le pH endosomal, avec la démonstration in vitro d'une inhibition du virus SRAS-CoV2^(44,45). La chloroquine est actuellement au coeur d'une vaste polémique, Raoult et al. ont exposé les résultats de leur étude non randomisée qui a analysé 24 patients atteints du coronavirus, les 3/4 étaient guéris en 6 jours après avoir reçu de la chloroquine et surtout en association avec l'azithromycine⁽⁴⁶⁾. Vu qu'il ne s'agissait pas d'une étude randomisée et vu le nombre limité de patients, cette étude a été largement critiquée en France. En revanche, il y a eu depuis 2 études randomisées chinoises à échantillons très limités, l'une en double aveugle, portant sur (2 x 15) patients avec des résultats négatifs⁽⁴⁷⁾, et l'autre encore ouverte, les résultats préliminaires concernant (2 x 31) patients se présentent comme positive en cas d'introduction précoce du traitement⁽⁴⁸⁾. Le ministère de la santé au Maroc en concertation avec le comité scientifique et technique du programme national de lutte contre le coronavirus a décidé le 23 mars 2020 d'adopter le protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine (200 mg x 3) et azithromycine (1 g le premier jour puis 500 mg/j pendant 3 jours) dans les différents hôpitaux du royaume. Cette décision d'introduction précoce du traitement sous surveillance médicale semble être justifiée puisque dans les tableaux graves, notamment de SDRA, les prélèvements à la recherche du virus sont souvent négatives⁽⁴⁸⁾.

La chloroquine a un mode d'action proche de la quinidine et des anti-arythmiques de la classe I de Vaughan-Williams. Ces propriétés « quinidine-like » expliquent l'effet stabilisant de membrane et le risque de la toxicité cardiaque surtout lors des administrations rapides par voie IV ou lors des intoxications aiguës volontaires (les doses toxiques chez l'adulte sont de 2 g et les doses létales de 2,5 g). À dose thérapeutique au long cours, on peut observer parfois un aplatissement de l'onde T et/ou un allongement de l'intervalle QT en particulier lors de la prise concomitante d'un autre médicament allongeant le QT comme l'azithromycine. Ces anomalies n'ont pas de conséquence clinique et régressent après quelques jours⁽⁴⁹⁾. Les troubles du rythmes et/ou conductifs graves sont surtout observés à des doses toxiques (≥ 2 g) nécessitant une prise en charge spéciale⁽⁵⁰⁾. De rares observations de cardiomyopathie restrictive/dilatée ont été rapportées lors des traitements au long cours⁽⁵¹⁾.

En raison de l'inhibition du CYP2D6, la chloroquine peut augmenter la concentration de certains bêta-bloquants d'où la nécessité d'une surveillance de la FC et de la pression artérielle et ajustement spécialisés des doses.

Une surveillance plus proche est préconisée en particulier en cas de co-prescription avec l'azithromycine, un ECG doit être réalisé avant le début du traitement avec la mesure du QTc puis 3 à 4 h suivant la première administration (au concentration max supposé de l'hydroxychloroquine ± azithromycine), puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale...). Si le QTc est ≥ 500 ms, le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG⁽⁵²⁾.

Surveillance cardiologique du traitement à l'hydroxychloroquine COVID 19

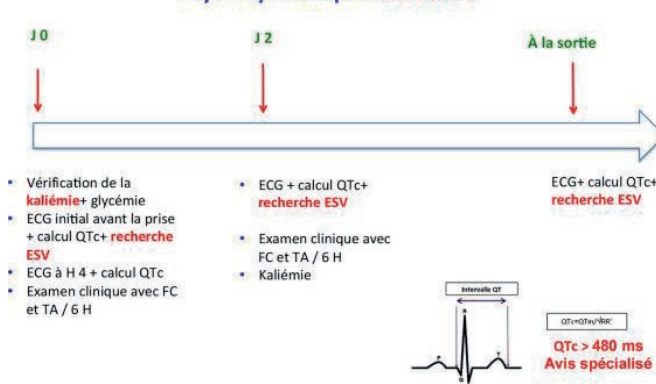


Fig. 6. Surveillance cardiologique du traitement à l'hydroxychloroquine COVID 19.

Le risque de trouble du rythme est majoré en cas d'hypokaliémie fréquente dans les sepsis. Tout signe évoquant une instabilité rythmique doit inciter à faire un ECG.

En effet le risque de torsades de pointes est réel au-delà d'une mesure du QTc, supérieure à 500 ms, une surveillance de la kaliémie et de la magnésémie dans ces rares cas s'impose, et l'équipe soignante doit être prête à monter une sonde provisoire de stimulation si nécessaire. Il faut toujours corriger ces facteurs extrinsèques pour permettre une prescription dans les meilleures conditions.

La Fig.6 propose un schéma de surveillance cardiologique pour les patients sous traitement à base d'hydroxychloroquine. (Schéma de surveillance allégé adapté au contexte de l'épidémie).

D.3. LA MÉTHYLPREDNISOLONE

Proposée pour les formes graves du COVID-19 dont on connaît ses effets sur le métabolisme hydrosodé avec le risque d'HTA, peut également interagir avec la warfarine.

L'observance thérapeutique peut être difficile chez les patients cardiaques admis pour une infection à COVID-19 grave avec un risque de décompensation et de décès. Il faut souligner la diminution de la réaction immunitaire chez les patients prenant des corticoïdes sans une indication obligatoire, risquant d'aggraver le tableau clinique.

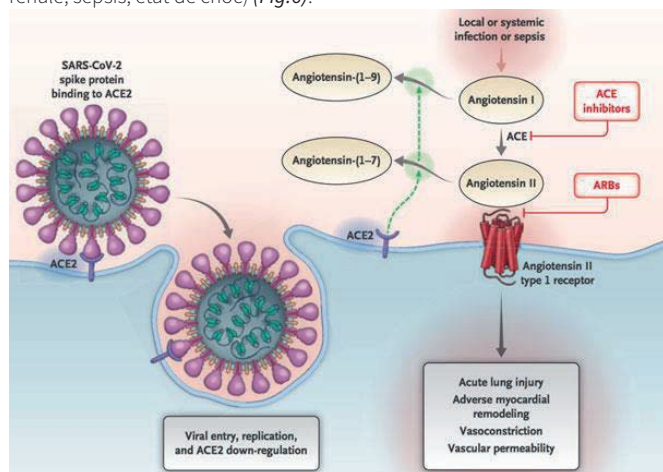
E. LE DÉBAT POUR L'ARRÊT DES MÉDICAMENTS BLOQUEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET ALDOSTÉRONÉ

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, protéine membranaire intégrale de type I qui sert de nombreux fonctions physiologiques, semble jouer un rôle pour la pénétration du virus au niveau cellulaire comme cela a été démontré dans plusieurs études sur le SRAS-CoV2⁽⁵³⁾.

Il est fortement exprimé dans les cellules alvéolaires pulmonaires, fournissant le principal site d'entrée virus chez des hôtes humains^(54,55).

Le coronavirus se lie aux cellules exprimant les récepteurs viraux appropriés, en particulier les récepteurs ACE2⁽⁵⁶⁾ suggèrent que les inhibiteurs de l'ECA (IEC) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARAI) peut réguler positivement l'ACE2, augmentant ainsi la sensibilité au virus. En revanche, d'autres études montrent que l'IEC/ARAI peut potentialiser la fonction de protection pulmonaire de l'ACE2, qui est un inhibiteur de l'angiotensine II. Ainsi, les implications thérapeutiques pour la thérapie IEC/ARAI pendant l'infection à COVID-19 ne sont pas claires. Dans l'ensemble, les données sont insuffisantes pour suggérer des connexions mécaniques entre la thérapie IEC/ARAI et la contamination par le COVID-19.

Ainsi en absence de données cliniques, selon la dernière publication dans le NEJM, the American College of Cardiology, and the American Society of Heart Failure⁽⁵⁷⁾, on ne recommande pas l'arrêt du traitement IEC, ARAI chez les patients atteints du nouveau coronavirus déjà sous traitement IEC/ARAI pour HTA, insuffisance cardiaque, ou cardiopathie ischémique sauf dans certaines situations qui contre-indiquent leurs continuations (insuffisance rénale, sepsis, état de choc) (Fig.6).



F. CONCLUSION

Le virus SARS Cov2 est connu pour ses implications cardio-vasculaires, qu'il est très intéressant à connaître. Les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment le sexe masculin, l'âge avancé, le diabète, l'hypertension et l'obésité, ainsi que les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires et cérébrovasculaires avérées, ont été identifiés comme des populations particulièrement vulnérables avec une morbidité et une mortalité accrues lorsqu'ils souffrent du COVID-19. Les infections par ce virus sont associées à une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques due à des atteintes myocardiques. Même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement ayant prouvé son efficacité pour combattre le virus, plusieurs substances comme l'hydroxychloroquine sont utilisées et

peuvent aussi avoir des répercussions sur le rythme cardiaque et être responsable d'arythmies létales. La prise en charge interdisciplinaire des cas sévères et un suivi clinique prolongé sont donc essentiels.

E.BIBLIOGRAPHIES

- [1]B.]Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy,Report based on available data (2020)
- [2]E. Driggin, M.V. Madhavan, B. Bikdeli, T. Chuich, J. Laracy, G. Bondi-Zoccai, et al.Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, J Am Coll Cardiol (2020), 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- [3] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.
- [4] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020
- [5] Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J 2020
- [6] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005;111(20):2605-10.
- [7] Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. Hypertension 2014;64(6):1368-1375
- [8] 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
- [9] Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020;43(3):219-222
- [10] Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. Hypertension 2020;HYPERENSIONAHA12015082
- [11] Ianciarini RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020.
- [12]Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. SongClinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China.Intensive Care Med (2020)
- [13]G.Y. Oudit, T. Kassiri, C. Jiang, P.P. Liu, S.M. Poutanen, J.M. Penninger, et al.SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS.Eur J Clin Invest, 39 (2009), pp. 618-625
- [14]R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al.Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications fo
- [15] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020.r virus origins.(2020)
- [16] Chow LH, Beisel KW, McManus BM. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury. Lab Invest. 1992;66:24-31.
- [17] Hongde Hu, Fenglian Ma, XinWei, Yuan Fang. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190
- [18] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.
- [19] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hindricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalaki P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace 2016;18(11):1609-1678
- [20]Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Devereux SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorennek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalaki P, Zaza A, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020;41(5):655-720.
- [21]Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36(41):2793-2867.
- [22]Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA, Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation 2015;95:1-80.
- [23]Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Document R, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA, 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC, Heart Rhythm S, European Heart Rhythm A, Asia Pacific Heart Rhythm S. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes.

Europace 2013;15(10):1389-406.

- [24] European Society of Cardiology, European Heart Rhythm A, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;15(8):1070-118.
- [25] K. Liu, Y.Y. Fang, Y. Deng, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* (2020)
- [26] D. Wang, B. Hu, C. Hu, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* (2020)
- [27] X. Yang, Y. Yu, J. Xu, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* (2020)
- [28] C. Chen, Y. Zhou, D.W. Wang SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis *Herz* (2020)
- [29] F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (2020)
- [30] A.D.T. Force, V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307 (2012), pp. 2526-2533
- [31] D. Karpaliotis, A.J. Kirtane, C.P. Ruisi, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest*, 131 (2007), pp. 964-971
- [32] G. MacLaren, D. Fisher, D. Brodie Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* (2020)
- [33] D.M. Witt, R. Nieuwlaat, N.P. Clark, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy
- [34] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. February 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585/
- [35] Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
- [36] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177
- [37] Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical Organizational Issues for Cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation* (2020)
- [38] KALETRA(R) oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. Product Insert. AbbVie Inc. (per FDA), North Chicago, IL (2013)
- [39] D.D. DeCarolis, A.D. Westanmo, Y.C. Chen, A.L. Boese, M.A. Walquist, T.S. Rector Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother*, 50 (2016), pp. 909-917
- [40] C.E. Frost, W. Byon, Y. Song, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 79 (2015), pp. 838-846
- [41] W. Mueck, D. Kubitz, M. Becka Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 76 (2013), pp. 455-466
- [42] N. Marsousi, Y. Daali, P. Fontana, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 57 (2018), pp. 1347-1354
- [43] D.J. Angiolillo, F. Rollini, R.F. Storey, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*, 136 (2017), pp. 1955-1975
- [44] M. Wang, R. Cao, L. Zhang, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30 (2020), pp. 269-271
- [45] J. Gao, Z. Tian, X. Yang Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* (2020)
- [46] D. Raoult, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 20 (2020), p. 105949, 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- [47] CHEN Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA, A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19), J Zhejiang Uni, <http://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.
- [48] Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- [49] N.J. White Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*, 7 (2007), pp. 549-558
- [50] J.L. Clemessy, P. Taboulet, J.R. Hoffman, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med*, 24 (7) (1996), pp. 1189-1195
- [51] X. Le Maitre, et al. La toxicité cardiaque des antipaludéens. *Med Mal Infect*, 29 (Suppl. I) (1999), p. 3
- [52] Chloroquine et hydroxychloroquine : Point d'information à destination des professionnels de santé Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance, 22 mars 2020 ;
- [53] Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020)
- [54] Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 63 (2020), pp. 364-374
- [55] P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* (2020)
- [56] X.Y. Ge, J.L. Li, X.L. Yang, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503 (2013), pp. 535-538
- [57] D.G. Fairchild, L. Di Francesco, FHM Heart Groups: patients with COVID-19 should continue ACE inhibitors and ARBs.

Obésité et Covid-19 : une liaison dangereuse

Obesity and Covid19 : a dangerous affair

S. Grine, N. Aït Said, A. Mammeri, A. Tebaibia

Service de Médecine interne. EPH EL Biar, Alger
Adresse mail: sabrina_grine@hotmail.com

RÉSUMÉ

L'humanité est actuellement confrontée à la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Les données épidémiologiques à travers le monde s'accordent à dire que l'obésité représente un risque accru d'infection COVID-19 sévère, pouvant amener les patients en unité de soins intensifs (USI) pour une assistance respiratoire avec menace de décès. L'explication de cette liaison dangereuse entre les deux pandémies auxquelles nous faisons face serait certainement le cumul de plusieurs facteurs de risque et l'intrication de plusieurs mécanismes : altération de la mécanique ventilatoire, état pro thrombogène, présence de comorbidités comme le diabète, l'hypertension artérielle ou l'apnée obstructive du sommeil, et enfin, des réactions immunologiques et inflammatoires inappropriées et excessives, probablement accentuées par des dépôts de graisse ectopique intrathoraciques. Ces données imposent d'optimiser la prise en charge des patients obèses en renforçant les mesures préventives et curatives et en intensifiant la surveillance afin de limiter le risque d'évolution défavorable en cas de COVID-19.

SUMMARY

Humanity is currently facing the pandemic caused by the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Epidemiological data worldwide agrees that obesity represents an increased risk of severe COVID-19 infection, which may lead to the requirement of a mechanical ventilation in intensive care units (ICU) and premature death. The explanation of this dangerous link between the two pandemics we face would certainly be the accumulation of several risk factors and the entanglement of several mechanisms: alteration of the respiratory performance, pro-thrombotic condition, presence of comorbidities such as diabetes, hypertension or obstructive sleep apnea, finally inadequate and excessive immunological and inflammatory responses, possibly aggravated by ectopic intrathoracic fat deposits. These findings require a management optimization of obese patients by strengthening preventive and curative measures and intensifying surveillance to limit the risk of progression towards an unfavorable outcome in case of COVID-19.

I. INTRODUCTION

Le monde entier est confronté depuis quelques mois à une pandémie due à une infection par le SARS-Cov-2, dénommée Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Les systèmes de santé ont été considérablement impactés en cette année 2020 car cette pandémie a engendré un nombre d'hospitalisations conséquent, avec de nombreux décès, en particulier parmi la population âgée¹. Outre le grand âge, l'obésité semble être un facteur de risque majeur d'évolution péjorative^{2,3} avec la progression vers un état de détresse respiratoire nécessitant souvent le recours à une assistance ventilatoire.^{4,5} Ce constat a fait l'objet d'une prise de position officielle de l'European Association for the Study of Obesity⁶.

A travers cette article nous allons faire le point sur la liaison dangereuse entre obésité et COVID-19. Nous commencerons par résumer les principales données épidémiologiques disponibles, ensuite nous tenterons d'expliquer pourquoi l'obésité est un facteur de risque d'évolution péjorative, enfin nous terminerons par quelques considérations d'ordre pratique concernant la prévention et le traitement.

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES : LE CONSTAT

En dehors des études réalisées en Chine⁷⁻⁸ (morphotype des personnes asiatiques différent et expose moins à l'excès pondéral), les données actuelles de la littérature⁹⁻¹¹ suggèrent que l'obésité représente un facteur de risque majeur de contracter la COVID 19 et développer une forme clinique grave, voire mortelle.

LE RISQUE DE CONTRACTER LA COVID 19 EST-IL PLUS ÉLEVÉ CHEZ LA POPULATION OBÈSE ?

S Richardson et al⁹, dans une étude américaine portant sur 5700 patients hospitalisés pour COVID-19, ont montré que 41,7 % avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m² et 19,0 % un IMC > 35 kg/m². En Italie, S Buscemi et al¹² avaient mis en évidence une relation nette entre obésité et COVID-19, particulièrement chez les patients jeunes. Les experts supposent que ce sur-risque de contracter la COVID 19 peut être lié au fait que les patients obèses sont plus vulnérables aux infections, comme cela avait déjà été décrit pour les infections au virus influenza¹³. Il a également été démontré



que la contagiosité des personnes obèses était plus longue comparée à celle des sujets non obèses, d'où la recommandation d'augmenter la durée de la « quarantaine » chez ces patients infectés¹⁴.

QU'EN EST-IL POUR LE RISQUE D'ASSISTANCE EN SOINS INTENSIFS ET DE VENTILATION MÉCANIQUE DES PATIENTS OBÈSES ?

Il apparaît dans les études que l'obésité représente un facteur de risque de COVID-19 sévère¹⁵ avec, en particulier, la nécessité de recourir à une assistance respiratoire^{10,11}. Le pourcentage de patients obèses dans les USI varie d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre dans un même pays.

En Chine, une étude concernant 383 patients admis pour COVID-19 à l'hôpital de Shenzhen¹⁶ a montré que le risque de développer une forme sévère était augmenté de 83 % chez les patients en surpoids et était multiplié par 2,42 chez les patients obèses par comparaison aux patients de poids normal ; ce sur-risque était plus marqué chez les hommes que chez les femmes. Dans une autre étude, Gao F et al¹⁷ ont démontré que la présence d'une obésité était associée à un risque quasi-triplé de la COVID-19 sévère par comparaison aux sujets non obèses, et que chaque augmentation d'un point de l'IMC était associée à une augmentation du risque de 12 %.

En France¹⁸, le pourcentage de patients obèses avec un IMC ≥ 35 kg/m² hospitalisés en USI pour COVID-19 sévère était de 28,2% dans une étude réalisée à Lille et de 11,3 % dans une autre étude à Lyon. Ces résultats pourraient être expliqués par des différences interrégionales dans la prévalence et la sévérité de la COVID-19, mais aussi dans la prévalence de l'obésité dans ces populations.

A New York¹⁹, 21 % des patients de moins de 60 ans et hospitalisés en USI présentaient une obésité grade 1 et 16% une obésité grade 2. Le risque d'admission en USI ou de ventilation assistée était multiplié par 1,8 pour les patients avec une obésité modérée et par 3,6 pour ceux avec une obésité sévère par rapport aux personnes avec un IMC < 30 kg/m². Dans une autre étude New Yorkaise portant sur les patients hospitalisés dans les USI, CM Petrilli et al²⁰ ont montré que 33% des patients ayant nécessité une ventilation assistée avaient un IMC entre 30 et 40 kg/m² et 7,3 % un IMC > 40 kg/m².

Références	Pays	IMC (kg/m ²)	Odds ratio	IC 95 %
Gai et al. 16	Chine	≥24-27,9 vs <24	1,84	0,99-3,43
Gai et al. 16	Chine	≥28 vs <24	3,40	1,40-8,26
Gao et al. 17	Chine	≥25 vs <25	2,91	1,31-6,47
Lighter et al. 19	États-Unis ¹	30-34 vs <30	1,8	1,2-2,7
Lighter et al. 19	États-Unis ¹	≥35 vs <30	3,6	2,5-5,3
Petrilli et al. 20	États-Unis	30-40 vs <30	1,38	1,03-1,85
Petrilli et al. 20	États-Unis	>40 vs <30	1,73	1,03-2,90
Simonnet et al. 14	France	25-30 vs <25	1,69	0,52-5,48
Simonnet et al. 14	France	30-35 vs <25	3,45	0,83-14,31
Simonnet et al. 14	France	>35 vs <25	7,36	1,63-33,14

Les résultats sont exprimés par les odds ratio (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %, IC 95 %) ; IMC : indice de masse corporelle ; vs : versus.
Patients de moins de 60 ans.

TABLEAU1 : Résultats d'études suggérant le risque accru de développer une forme sévère de COVID19 chez les patients obèses²¹

EXISTE-T-IL UNE SURMORTALITÉ CHEZ LS PERSONNES OBÈSES INFECTÉES PAR LE SARS COV2 ?

Une méta-analyse britannique portant sur 14 études a démontré un lien significatif entre un IMC > 25 Kg/m² et une surmortalité due à la COVID-19 [OR: 3,68, CI: 95%, Valeur P : <0,003].²²

Il est connu que les patients obèses exposés à des maladies virales présentent un risque accru de mortalité, y compris à l'influenza, cela n'est donc pas spécifique à la COVID19.¹³

III. MECANISMES EXPLICATIFS

Chez les patients obèses, le risque d'évolution péjorative de la COVID19 peut être expliqué par le cumul de plusieurs facteurs de risque et l'intrication de plusieurs mécanismes :

1. LES COMORBIDITÉS

L'association classique entre obésité et autres pathologies respiratoires, cardiovasculaires ou métaboliques peut augmenter le risque de développer une forme sévère de la COVID19 et entraîner une issue fatale.

• Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)

Dans une méta-analyse chinoise⁸, il a été suggéré que les patients avec pathologies respiratoires avaient un risque nettement accru d'évoluer vers un état critique ou fatal suite à la COVID-19. Les patients obèses avec SAHOS étaient aussi plus à risque d'avoir une issue défavorable en cas de COVID-19.²³ Dans l'étude observationnelle française CORONADO24, le SAHOS était associé à une mortalité élevée chez les patients diabétiques en surpoids (IMC moyen à 28,4 Kg/m²).

Les recommandations européennes ont suggéré d'optimiser la prise en charge de ces patients durant cette pandémie²⁵.

• Diabète de type 2 (DT2)

L'obésité et le DT2 sont classiquement liés. Plusieurs études ont rapporté que la présence d'un diabète était un facteur de risque important de voir évoluer les patients obèses vers une forme sévère de COVID-19.²⁶ La même conclusion a été apportée par la méta-analyse de Zheng⁸ qui a montré que les patients diabétiques avaient 3 à 4 fois plus de risque d'évolution vers une maladie critique ou fatale. Ces données ont été confirmées par d'autres études réalisées en Europe et aux Etats-Unis²⁷⁻²⁸.

• Hypertension artérielle (HTA)

L'obésité est fréquemment associée à l'HTA²⁹, et les études suggèrent que l'HTA augmenterait le risque de présenter une COVID-19 sévère en incriminant le système rénine-angiotensine³⁰⁻³¹. Une méta-analyse chinoise a montré que les patients hypertendus avaient un risque doublé d'évolution de la Covid vers une forme critique ou mortelle⁸. Une autre méta-analyse a rapporté un risque de mortalité triplé dans cette population, par comparaison aux individus normotendus³².

• Maladies cardiovasculaires

L'obésité favorise également la survenue de maladies cardio-vasculaires athéromateuses et d'insuffisance cardiaque³³. Une méta-analyse chinoise incluant 13 études, avec un total de 3027 patients atteint de la COVID-19, a démontré que ceux avec pathologies cardiovasculaires préalables à la COVID-19 avaient plus de risque d'évoluer vers un état critique ou fatal (OR = 5,19, 95% CI(3,25, 8,29), P < 0.00001)⁸.

• Insuffisance rénale

L'obésité représente aussi un risque accru d'insuffisance rénale³⁴. La COVID-19 peut être responsable d'une altération de la fonction rénale, avec parfois, une évolution vers l'insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à la dialyse. La mortalité associée au COVID-19 est significativement influencée par la présence ou l'absence d'une insuffisance rénale (33,7 vs 13,2 % respectivement)³⁵⁻³⁶.

2. ETAT PRO THROMBOGÈNE

L'obésité est reconnue pour favoriser les thromboses veineuses et augmenter le risque d'embolie pulmonaire³⁷. Ces complications sont fréquemment rencontrées chez les patients COVID-19 et sont susceptibles d'accroître la

mortalité³⁸⁻³⁹. De plus, la COVID-19 est caractérisée aussi par une microangiopathie avec des micro thromboses disséminées dans les champs pulmonaires. Ces lésions vasculaires multiples, contribuent certainement à précipiter une issue défavorable.⁴⁰

3. MÉCANIQUE VENTILATOIRE

L'obésité, notamment sévère, altère les performances ventilatoires avec réduction des volumes pulmonaires efficaces et augmentation des résistances des voies aériennes, le tout aboutissant à de moins bons échanges gazeux. Lors d'une infection COVID19, ces anomalies pourraient contribuer à une décompensation sur le plan respiratoire et au recours à une ventilation mécanique.⁴¹⁻⁴²

4. ETAT PRO INFLAMMATOIRE

L'adiposité abdominale, avec accumulation de graisse péri-viscérale, a des caractéristiques pro inflammatoires bien reconnues.⁴³ Il a été suggéré que le tissu adipeux représentait un réservoir pour la dissémination du coronavirus, une activation immunitaire et une amplification de la réaction liée aux cytokines.⁴⁴

5. DÉPÔTS ECTOPIQUES DE GRAISSE

L'obésité est caractérisée par des dépôts ectopiques de graisse au niveau abdominal, mais aussi viscéral (foie, myocarde...). Il existerait également des dépôts de graisse intrathoraciques, notamment dans les poumons, au niveau des espaces alvéolaires interstitiels⁴⁵. Ces dépôts ectopiques contribueraient à une libération locale de cytokines inflammatoires, dont l'IL-6, causant ainsi des réactions immunologiques et inflammatoires excessives, ce qui aggraverait l'infiltrat inflammatoire lié à l'infection virale et entraînerait un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la nécessité d'une assistance ventilatoire.¹⁷

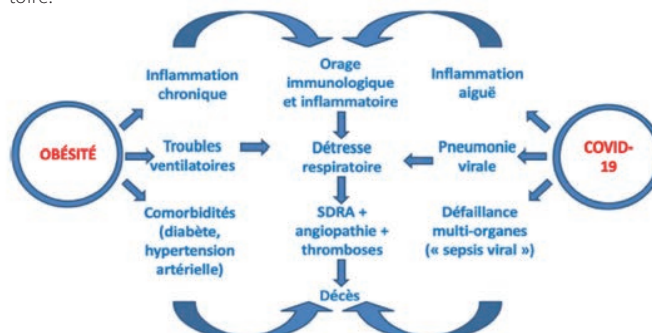


FIGURE : Intrication des anomalies liées à l'obésité et à la COVID-19 conduisant à un pronostic péjoratif.²¹

Remise en cause du concept « obesity paradox » ?

Il s'agit d'un concept assez controversé qui suggère que les patients obèses hospitalisés en USI auraient un pronostic plus favorable que les patients moins obèses ou de poids normal dans les différentes situations critiques dont le SDRA⁴⁶⁻⁴⁷. D'après les données épidémiologiques disponibles actuellement, il apparaît que la COVID-19 soit une situation particulière qui remettrait en cause ce concept⁴⁸, appelé « obesity paradox », décrit par les médecins intensivistes.

IV. CONSEQUENCES PRATIQUES : QUELLES LEÇONS TIRER ?

1. PRÉVENTION

Les patients obèses, étant à risque de développer une forme sévère de la COVID19, doivent être sensibilisés à l'importance du respect des règles de distanciation sociale ainsi que les mesures barrières. Il conviendrait également d'inciter davantage ces patients à adhérer aux mesures hygiéno-diététiques⁴⁹, en privilégiant une alimentation équilibrée saine⁵⁰ et une activité physique régulière⁵¹. Aussi, le traitement des comorbidités doit être optimisé. En effet, tout patient obèse ayant contracté la COVID-19 devrait être surveillé de manière rapprochée et hospitalisé rapidement en cas d'évolution péjorative pour prévenir le pire.

2. SPÉCIFICITÉS THÉRAPEUTIQUES

Chez les patients hospitalisés pour COVID19, la prévention de la maladie thrombo embolique par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est indiquée, mais les posologies habituellement utilisées semblent insuffisantes en cas d'obésité ; et les protocoles d'iso coagulation ont été adaptés à l'indice de masse corporelle (IMC).⁵²

Aussi, l'excès de tissu adipeux et les dépôts de graisse ectopiques contribuent à activer un orage immunologique et inflammatoire⁵³, les patients obèses présentant une COVID-19 sévère pourraient ainsi être de bons candidats à une biothérapie en particulier les inhibiteurs de l'IL-6/54.

Certaines données préliminaires favorables ont été rapportées avec le Tocilizumab⁵⁵, néanmoins, des essais complémentaires sont nécessaires, afin de confirmer l'efficacité de ce traitement, notamment chez les patients obèses.

V. CONCLUSION

L'humanité fait face actuellement à deux pandémies qui s'entrechoquent, celle de l'obésité et celle de la COVID-19. Il est à présent clair que l'obésité est un facteur de risque majeur d'évoluer vers une maladie COVID-19 plus sévère. Celle-ci risque de conduire le patient à un SDRA nécessitant une hospitalisation en USI et une ventilation mécanique. Il convient donc d'identifier ces patients comme étant à risque, d'optimiser le traitement de leurs comorbidités et d'intensifier les mesures préventives et curatives pour éviter une évolution péjorative. Une meilleure compréhension des multiples mécanismes invoqués pour expliquer cette mauvaise évolution pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de recherche et d'innovations thérapeutiques.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- 1.E Tadini, MP. OLIVGERIS, O.OPOTA. SARS-CoV-2. un point dans la tourmente. Rev Med Suisse 2020 ; 16 : 917-23
- 2.Bhasker AG et JW. Greve . Are patients suffering from severe obesity getting a raw deal during COVID-19 pandemic? Obes Surg 2020;30 :4107-4108
3. Scheen AJ. Obésité et risque de COVID- 19 sévère. Rev Med Suisse 2020;16:1115-9
4. AM Abbas, SK Fathy, AT Fawzy et al.The mutual effects of COVID-19 and obesity. Obesity Medicine September 2020 ; 19, 100250
- 5.M Kalligeros, F Shehadeh, EK Mylona et al.Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. Obesity (2020) 28, 1200-1204.
- 6.Fruhbeck G, Baker J.L, Busetto L et al . European Association for the Study of Obesity Position Statement on the global COVID-19 pandemic. Obes Facts 2020;13:292-296
- 7.Chen R, Liang W, Jiang M et al. Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Risk factors of fatal outcome in hospitalized sub- jects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. CHEST 2020; 158(1):97-105
- 8.Zheng Z, Fang P, Buyun Xu et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug; 81(2): e16-e25
- 9.S Richardson, JS Hirsch, M Narasimhan et al.Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA 2020 May 26;323(20):2052-2059.
- 10.Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring) 2020 Jul;28(7):1195-1199
- 11.Watanabe.M, Risi.R, Masi.D et al. Current Evidence to Propose Different Food Supplements for Weight Loss: A Comprehensive Review. Nutrients 2020, 12, 2873.
- 12.S Buscemi et al. There is a relationship between obesity and COVID-19 but more information is needed. Obesity (Silver Spring). 2020; 28(8) :1371-1373
- 13.WD Green et MA. Beck Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. Ann Am Thorac Soc 2017 (14) 2017 Nov; 14(Suppl 5): S406-S409
- 14.L. Luzzi et M.G. Radaelli. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol (2020), pp. 1-6. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8
15. D Petrakis D Margina K Tsarouhas et al. Obesity a risk factor for increased COVID 19 prevalence, severity and lethality. Mol medicine report May 5, 2020 Pages: 9-19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>
- 16.Cai Q, Chen F,Wang Tet al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care 2020;43(11)
- 17.Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. Diabetes Care 2020 May; dc200682. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>
18. C. Caussy F. Wallet M. Laville et al. Obesity is associated with severe forms of COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Oct;28(10):1993. doi: 10.1002/oby.22998.
19. J Lighter, M Phillips, S Hochman et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):896-897
20. CM, Jones SA, Yang J et al. Factors associated with hospitalisation and critical illness among 5279 patients with coronavirus disease 2019 in New York city prospective cohort study. BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- 21.Scheen AJ. Obésité et COVID-19 : le choc fatal entre deux pandémies. Medecine Des Maladies Metaboliques. 2020 Sep; 14(5): 437-444
22. A Hussain, K.Mahawar,Z.Xia et al Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis.Obes Res Clin Pract. 2020 July-August; 14(4): 295-300
- 23.McSharry D et Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. J Clin Sleep Med. 2020;16(9):1645
- 24.Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. CORONADO investigators. Phenotypic characters-

- tics and prognosis of in-patients with COVID- 19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia 2020. 63(10223).DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
- 25.Grote L, McNicholas WT, Hedner J, ESADA collaborators. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). Eur Respir J 2020 2001323.
- 26.G.Targher G, A.Mantovani ,X-B. Wang et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. Diabetes Metab 2020. 2020 Sep;46(4):335-337
- 27.Scheen AJ, Marre M, Thivolet C et al. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and recent reports. Diabetes Metab. 2020 Sep; 46(4): 265-271
- 28.Kosinski C, Zanchi A, Wojtusciszyn A. Diabète et infection à COVID-19. Rev Med Suisse 2020;16:939-43
- 29.Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015 Mar 13; 116(6): 991-1006
- 30.Reynolds HR, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. June 18, 2020. N Engl J Med 2020; 382:2441-2448
- 31.Kreutz R, Algharably .A, Azizi. Met al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID- 19. Cardiovasc Res 2020 Aug 1;116(10):1688-1699
- 32.Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Jul; 81(1): e84-e86
- 33.Dwivedi AK, et al. Association between obesity and cardiovascular outcomes: updated evidence from meta- analysis studies. Curr Cardiol Rep2020 Mar 12;22(4):25
- 34.Hall JE, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. Nat Rev Nephrol 2019;15:367-85.
- 35.Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. Nephron 2020;144:213-21.
36. Kissling S, Pruijm M. Vue sur le COVID- 19 depuis la néphrologie. Rev Med Suisse 2020;16:842-4.
- 37.Knut H. Borch Cecilie Nyegaard et al Joint Effects of Obesity and Body Height on the Risk of Venous Thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Jun;31(6):1439-44.
38. JF Llitjos M Leclerc C Chochois. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost2020 Jul;18(7):1743-1746
- 39.A Casini et al. Risque thrombotique veineux induit par le SARS-CoV-2: prévalence, recommandations et perspectives. Rev Med Suisse 2020 (16)
- 40.Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N Engl J Med 2020; 383:120-128
- 41.Costa H, Jacob M, Pereira R et al. COVID- 19 ventilatory phenotypes and obesity: is there a relationship? Obesity (Silver Spring) 2020. Aug;28(8):1370
- 42.Huang JF, Wang XB, Zheng KI, et al. Letter to the editor: obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. Metabolism .2020 Jul; 108: 154249.
- 43.N. Esser, L. L'Homme, A. De Roover et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. Diabetologia .2013 Nov;56(11):2487-97
- 44.PM Ryan et NM. Caplice. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. Obesity (Silver Spring)2020 28, 1191-1194
- 45.I.L Kruglikov et PE. Scherer. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. Obesity (Silver Spring). 2020 28, 1187-1190
- 46.YN Ni, J Luo, H Yu et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. Crit Care 2017; 21: 36
- 47.P Acharya, L Upadhyay, A Qavi et al The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. J Crit Care 2019 Oct;53:25-31
- 48.RJ Joseet A. Manuel. Does COVID-19 disprove the obesity paradox in ARDS? Obesity (Silver Spring). 2020;28 (6)
- 49.DC. Nieman. COVID-19: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. J Sport Health Sci. 2020 Jul; 9(4): 293-301
- 50.Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. Brain Behav Immun 2020 Jul;87:53-54
51. D.R. Laddu, C.J. Lavie, S.A. Phillips, et al.,Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. Prog Cardiovasc Dis. 2020.<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.006>
- 52.Susen, S., Tacquard, C.A., Godon, A. et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care 24, 364 (2020).
- 53.Maffetone PB, Laursen PB et al. The perfect storm: coronavirus (COVID-19) pandemic meets overfat pandemic. Front Public Health 2020;8:135.
- 54.Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, et al. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. Diabetes Metab Res Rev 2020;36:e3325.
- 55.Alzghari SK et Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. J Clin Virol. 2020 Jun; 127: 104380

Amarel[®]
glimépiride



6



1



2



3



4



Amarel[®],
Glimépiride
l'efficacité
alliée à la sécurité²

Prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques durant la pandémie Covid19

A. Mammeri, M. Ammi, A. Tebaibia

Service de médecine interne. EPH ELBIAR Alger ; Faculté de médecine, Université Alger1
Adresse mail: amel.mammeri@yahoo.fr

INTRODUCTION

Depuis son apparition initiale à Wuhan, en Chine, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) est rapidement devenue, en quelques mois, une pandémie en touchant des millions de vies et entraînant un nombre important de décès à travers beaucoup de pays ⁽¹⁾.

Les conséquences cliniques de cette infection représentent une préoccupation majeure pour les médecins et notamment les spécialistes, car une infection grave est une cause bien connue de morbi-mortalité dans un certain nombre de maladies chroniques et notamment les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes. Ces personnes seraient particulièrement vulnérables à l'infection et plus susceptibles de développer des complications graves (terrain immunodéprimé, lymphopénie, traitement immunosuppresseur...).

À l'état actuel des connaissances et à travers notre revue de la littérature incluant les recommandations émises par l'ACR (american college of rheumatology) ⁽²⁾ et l'EULAR (european league against rheumatism) ⁽³⁾, il nous semble opportun de répondre aux interrogations de nos médecins et de nos patients concernant le risque et la prévention de la COVID-19 ainsi que la sécurité entourant l'administration des traitements anti inflammatoires. A travers cette mise au point, nous essayons de répondre à 5 questions en prenant le risque que les données d'aujourd'hui soient contredites dans un avenir proche.

1/ Quelles règles générales préconiser pour nos patients ?

Il n'y a actuellement aucune preuve identifiant les facteurs de mauvais pronostic de la COVID-19 spécifiques aux maladies inflammatoires chroniques (MIC) ; cependant l'âge au-delà de 65ans et certaines co-morbidités (hypertension artérielle, diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques, cancer...) semblent aggraver la situation ⁽²⁻⁴⁾. Ces patients doivent être conseillés sur les mesures préventives générales, comme la téléconsultation et la diminution de la fréquence des examens morphologiques et biologiques. Certaines situations justifient tout de même une consultation sans délai, comme la suspicion d'un nouveau patient porteur de maladie inflammatoire en poussée (polyarthrite rhumatoïde, connectivite, vascularite, colite inflammatoire...). Enfin, les corticoïdes doivent être utilisés à la dose la plus faible possible et ne doivent jamais être arrêtés brusquement, indépendamment de l'exposition virale et du statut infectieux ⁽²⁻³⁾. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), si indiqués (maladie cardiovasculaire sous-jacente ou atteinte glomérulaire), peuvent être initiés et poursuivis à pleine dose en suivant les schémas thérapeutiques habituels ^(6,7).

2/ Comment traiter des patients « stables » en l'absence d'infection ou d'exposition au SARS-CoV-2 ?

Les traitements de fond des MIC tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, le méthotrexate, le léflunomide, les agents immunosuppresseurs, les Janus Kinase inhibitors (JAK i) et la biothérapie peuvent être poursuivis. En cas d'atteinte d'un organe vital, la posologie des immunosuppresseurs ne doit pas être réduite. Au cours de la maladie lupique nouvellement diagnostiquée, l'hydroxychloroquine doit être initiée et poursuivie à pleine dose, de même chez les femmes enceintes atteintes de lupus, l'hydroxychloroquine doit être poursuivie à la même dose. Aucune étude n'a pu prouver que les patients lupiques sous hydroxychloroquine étaient protégés et faisaient moins d'infection COVID 19 que les autres; ils obéissent par conséquent aux mêmes règles diagnostiques et thérapeutiques. ⁽²⁻⁵⁾.

3/ Comment traiter une maladie inflammatoire nouvellement diagnostiquée ou en poussée, en l'absence d'infection ou d'exposition au SARS-CoV-2 ?

Les molécules sDMARDs (synthetic disease modifying anti-rheumatic drug) sont toujours prescrites en première intention chez les patients présentant une arthrite inflammatoire active ou nouvellement diagnostiquée, les corticoïdes à faibles doses peuvent être rajoutés en cas de besoin.

Si la maladie inflammatoire n'est pas bien contrôlée, le passage à une autre molécule sDMARDs doit être envisagé. Dans ce contexte épidémiologique, les corticoïdes à fortes doses et les immunosuppresseurs ne sont prescrits que chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire avec atteinte d'un organe vital (par exemple, une néphropathie lupique).

Cependant, si l'activité de la maladie reste modérée ou élevée malgré un traitement conventionnel optimal, une biothérapie peut être mise en route ⁽²⁻⁵⁾.

4/ Comment traiter des patients stables après une exposition au SARS-CoV-2, sans symptômes liés à la COVID-19 ?

En l'absence de symptômes liés à la Covid-19, les AINS, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peuvent être poursuivis chez ces malades tandis que les immunosuppresseurs et les produits biologiques (sauf les inhibiteurs de l'IL-6 pour certains experts) doivent être arrêtés temporairement en attendant un résultat de test négatif pour le SARS-CoV-2 ou après 2 semaines d'observation clinique sans symptômes. Les experts ont exprimé leur incertitude concernant l'arrêt temporaire du méthotrexate et de le léflunomide dans cette situation ⁽²⁻⁵⁾.

5/ Comment traiter une maladie inflammatoire chronique dans le contexte d'une infection COVID-19 symptomatique ?

Quelle que soit la gravité des symptômes liés à la COVID-19, l'hydroxychloroquine peut être poursuivie, tandis que la sulfasalazine, les immunosuppresseurs et la biothérapie (sauf les inhibiteurs de l'IL-6 pour certains experts) doivent être arrêtés. Pour les patients présentant des symptômes respiratoires sévères, les AINS doivent être arrêtés tandis que leur arrêt en l'absence de symptômes graves n'est pas consensuel ⁽²⁻⁵⁾.

CONCLUSION

La pandémie Covid 19 implique une réorganisation des soins dans les unités dédiées à la prise en charge des MIC pour limiter les déplacements des patients vulnérables en favorisant la téléconsultation, l'espace des contrôles biologiques et l'administration sous-cutanée des traitements si possible. La principale crainte des médecins en charge de ces patients vient du risque d'une gravité potentiellement accrue, avec notamment un risque de pneumonie sévère. À l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune donnée scientifique en faveur d'un risque incident plus élevé de COVID-19 chez les sujets avec rhumatismes inflammatoires chroniques ou maladies auto-immunes, y compris ceux traités par bio-médicaments et immunosuppresseurs. De ce fait, la poursuite des traitements de fond conventionnels reste recommandée pour maintenir la rémission de ces maladies, et leur arrêt « temporaire » n'est recommandé qu'en cas d'infection avérée au SARS-CoV-2, à l'exception des corticoïdes, de l'hydroxychloroquine qui peuvent être poursuivis.

RÉFÉRENCES

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33
- 2) Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic. Arthritis Rheumatol doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41301>.
- 3) EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. [En ligne] https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. 2020. (Accessed April 15th, 2020, at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng163>)
- 5) Dumusca A et Dan D. rhumatologie et covid-19. Rev Med Suisse 2020 ; 16 : 831-4
- 6) Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circ Res 2020
- 7) American Heart Association(AHA). Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. 2020. (Accessed April 8th, 2020, at : <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>)
- 8) European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Second update. 31 March 2020
- 9) 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



Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et COVID-19

D. Tagzout, A. Tebaibia

Service de médecine interne Etablissement Populaire Hospitalier El-Biar, Alger
Faculté de médecine d'Alger, université Alger1, Alger, Algérie
Email : tagzout.d@gmail.com

INTRODUCTION

Le risque d'infection virale par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2 (SRAS-CoV-2) chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ne semble pas être augmenté, malgré l'utilisation de thérapies immunosuppressives ou modulatrices du système immunitaire d'une part et le risque augmenté d'exposition au SRAS-CoV-2 dû à la nécessité de se rendre aux établissements hospitaliers pour bénéficier de perfusions ou d'examens endoscopiques d'autre part ⁽¹⁾.

Les patients atteints de MICI devraient être maintenus en rémission afin de réduire le risque de rechute et le besoin d'intensifier le traitement médical ou d'hospitalisation. En effet, ces patients sont plus susceptibles d'être hospitalisés en raison de leur MICI ou de la maladie liée au Corona virus 19 (COVID-19).

Trois situations cliniques sont à considérer pour gérer le patient atteint de MICI au cours de cette pandémie : patient non infecté par le SRAS-CoV-2, patient infecté par le SRAS-CoV-2 mais sans manifestations de la COVID-19, et le patient atteint de la COVID-19 avec ou sans inflammation intestinale.

1- PATIENT ATTEINT DE MICI ET NON INFECTÉ PAR LE SRAS-COV-2

Les données disponibles et les avis d'experts suggèrent que les patients atteints de MICI ne sont pas à risque surajouté d'infection par SRAS-CoV-2. Par conséquent, la recommandation générale est de continuer les thérapies contre les MICI dans le but de maintenir la rémission : clinique, biologique et endoscopique, et d'éviter les rechutes secondaires aux arrêts thérapeutiques. Les recommandations préventives destinées à la population générale doivent être strictement pratiquées chez les patients atteints de MICI : distanciation sociale, un travail à domicile, port de bavette, s'assurer d'une bonne hygiène des mains...

Le recours à des centres de perfusion est recommandé, à condition que ceux-ci disposent de moyens de dépistage et de la prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2, avec un protocole qui comprend : la présélection de patients avec symptômes de la COVID-19, le contrôle de la température à la porte, espacement adéquat entre les chaises (minimum de 2 mètres), masques et gants utilisés par le personnel soignant et fournis aux patients et un nettoyage profond après le départ du patient.

Les changements thérapeutiques des traitements par voie intraveineuse vers les traitements par voie sous cutanée ne sont pas recommandés et une étude a confirmé que le switch de l'infliximab à l'adalimumab a été associé à des rechutes de la MICI ⁽²⁾.

Le passage aux perfusions à domicile peut sembler meilleur pour limiter l'exposition, mais il n'est pas recommandé du fait que le soignant passant de domicile en domicile peut être infecté et servir de vecteur aux autres patients.

2) PATIENT ATTEINT DE MICI ET INFECTÉ PAR LE SRAS-COV-2 MAIS SANS MANIFESTATIONS DE LA COVID-19

La généralisation du dépistage de l'infection par le SRAS-CoV-2 par l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou par test sérologique va permettre de tester des patients avant l'examen endoscopique ou avant la chirurgie, même s'ils n'ont pas de symptômes évocateurs de la COVID-19. Par conséquent, le nombre de cas où le patient est infecté par le SRAS-CoV-2 mais complètement asymptomatiques va augmenter.

Chez le patient atteint de MICI présentant une infection par le SRAS-CoV-2 mais asymptomatique, il faut réduire la dose de prednisone (<20 mg / j) ou effectuer une transition vers le budésonide lorsque cela est possible.

Le traitement par les thiopurines, le méthotrexate, et le tofacitinib doit être suspendu temporairement. L'utilisation des thérapies par les anticorps monoclonaux (thérapies anti-TNF, ustekinumab, ou vedolizumab) doit être retardée de 2 semaines en surveillant le développement de la COVID-19 ; le traitement sera redémarré après 2 semaines si le patient n'a pas développé de manifestations de la COVID-19.

3) PATIENT ATTEINT DE MICI PRÉSENTANT UNE ATTEINTE PAR LA COVID-19 AVEC OU SANS INFLAMMATION INTESTINALE

Chez le patient atteint d'une MICI et de la COVID-19, l'ajustement des traitements de la MICI est axé sur la réduction de la suppression immunitaire pendant la répllication virale active. Chez les patients avec un MICI en rémission, les aminosalicyles, le traitement par voie rectale, les mesures diététiques, les antibiotiques et le budésonide peuvent être poursuivis. Les corticostéroïdes par voie systémique doivent être évités et arrêtés rapidement avec un switch vers le Budésonide. Les thiopurines, le méthotrexate et le tofacitinib doivent être interrompus pendant la phase aiguë de l'infection.



Les thérapies anti-TNF et l'ustekinumab doivent également être suspendues pendant la COVID-19 ⁽⁴⁾.

Si le patient présente des symptômes digestifs, en plus du traitement de la COVID 19, il faut exclure les infections entériques connues et confirmer l'inflammation active par des moyens non endoscopiques : Protéine C réactive, calprotectine fécale ou par l'imagerie. Si les résultats suggèrent une rechute de la MICI, le traitement doit être basé sur la gravité de la poussée de MICI.

Les procédures endoscopiques d'urgence sont les seules indiquées pendant la pandémie de la COVID-19. Dans le cas de MICI, l'endoscopie digestive peut être nécessaire pour diagnostiquer une forme grave, exclure le cytomégalovirus, en cas de suspicion de cancer sur MICI ou si une évaluation de l'atteinte muqueuse par voie endoscopique est nécessaire pour changement thérapeutique ou orientation pour traitement chirurgical.

Pour une MICI d'activité légère, un traitement adéquat est à prescrire. Pour les formes d'activité modérée à sévère, les risques et les avantages d'une escalade thérapeutique sont à considérer selon la gravité de la COVID-19.

Si un patient est hospitalisé pour une poussée sévère de MICI et a été diagnostiqué COVID-19, le traitement de la poussée de MICI est prioritaire selon les algorithmes standards de prise en charge. Il est conseillé de limiter la durée de corticothérapie parentérale à 3 jours.

Les tests de cytomégalovirus peuvent être effectués par PCR pour éviter d'avoir recours à la coloscopie. La consultation en chirurgie est conseillée, conformément aux recommandations standards, bien que l'indication d'intervention chirurgicale pendant la pandémie soit réservée à certains patients après échec des alternatives médicamenteuses.

POINTS CLÉS À RETENIR

1. Les patients atteints de MICI ne semblent pas être plus à risque d'infection par le SRAS-CoV-2 ou de développement de la COVID-19.
2. Les patients atteints de MICI non infectés par SRAS-CoV-2 ne devraient pas interrompre leur traitement contre la MICI et devrait poursuivre les programmes de perfusion au niveau des centres appropriés.
3. Les patients atteints de MICI qui sont atteints par le SRAS-CoV-2 mais qui n'ont pas développé la COVID-19 devraient poursuivre le traitement par les thiopurines, le méthotrexate ou le tofacitinib. A noter que les thérapies biologiques devraient être retardées de 2 semaines des symptômes de la COVID-19.
4. Les patients atteints de MICI qui développent la COVID-19 devraient interrompre le traitement par thiopurines, méthotrexate, tofacitinib et le traitement biologique pendant la maladie virale. Ceux-ci peuvent être redémarrés après la disparition complète des symptômes ou la négativation des tests viraux de suivi ou un profil sérologique en faveur de la guérison.
5. La gravité de la COVID-19 et celle de la MICI devraient conduire à une évaluation attentive des risques et des avantages concernant la prise en charge de la COVID-19 et l'escalade thérapeutique pour la MICI.

MOTS CLÉS : Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2 (SRAS-CoV-2), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladie liée au Corona virus 19 (COVID-19).

CONFLITS D'INTÉRÊT : aucun

RÉFÉRENCES

1. IOIBD Update on COVID19 for patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Accessed April 1, 2020.
2. Current Data. Secure-IBD database. Accessed March 30, 2020.
3. Assche GV, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomized SWITCH trial. Gut 2012; 61:229-234.
4. D. Rubin et al. Management of IBD During the COVID-19 Pandemic, Gastroenterology 2020;:1-8

COVID-19 et maladie thromboembolique veineuse

M. Ammi, A. Mammeri, A. Tebaibia

Service de médecine interne. EPH ELBIAR Alger ; Faculté de médecine, Université Alger1
Adresse mail: ammimoh80@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'infection à Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), appelée Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a pris naissance en Chine en décembre 2019.

Elle est à l'origine de pneumonies potentiellement mortelles.

L'infection est déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020.

L'infection engendrée par le SARS-CoV-2 se résume dans la plupart des cas à un syndrome grippal mais 5 à 10 % des patients développent un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) nécessitant une hospitalisation ⁽¹⁾.

Une atteinte multi viscérale pourrait y être associée augmentant ainsi le taux de mortalité. Les anomalies biologiques qui l'accompagnent témoignent un état inflammatoire et prothrombotique très significatif, qui, en plus des dommages vasculaires locaux, augmenteraient le risque d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse.

L'association COVID 19 et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est responsable d'une morbi-mortalité sévère ^(2,3).

Incidence de la MTEV au cours de la COVID-19 Plusieurs études ont rapporté l'incidence de la MTEV chez les patients atteints de COVID-19.

Dans une étude rétrospective réalisée en Chine ⁽⁴⁾, parmi 81 patients atteints d'une forme grave de COVID-19 et admis aux soins intensifs, 20 patients (25 %) ont développé une MTEV aiguë ; aucun des patients n'avait reçu de prophylaxie contre la MTEV.

Dans une étude italienne ⁽⁵⁾, une MTEV a été notée chez 3,8% des 327 patients hospitalisés en service de médecine sachant que 83,8% de cette population avaient une anticoagulation au moins à dose préventive. Dans un registre observationnel de 772 patients COVID-19 suivis aux hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS) ⁽⁶⁾ 60 patients (7,8%) avaient présenté un événement thromboembolique veineux au cours de l'hospitalisation dont 43 embolies pulmonaires (EP).

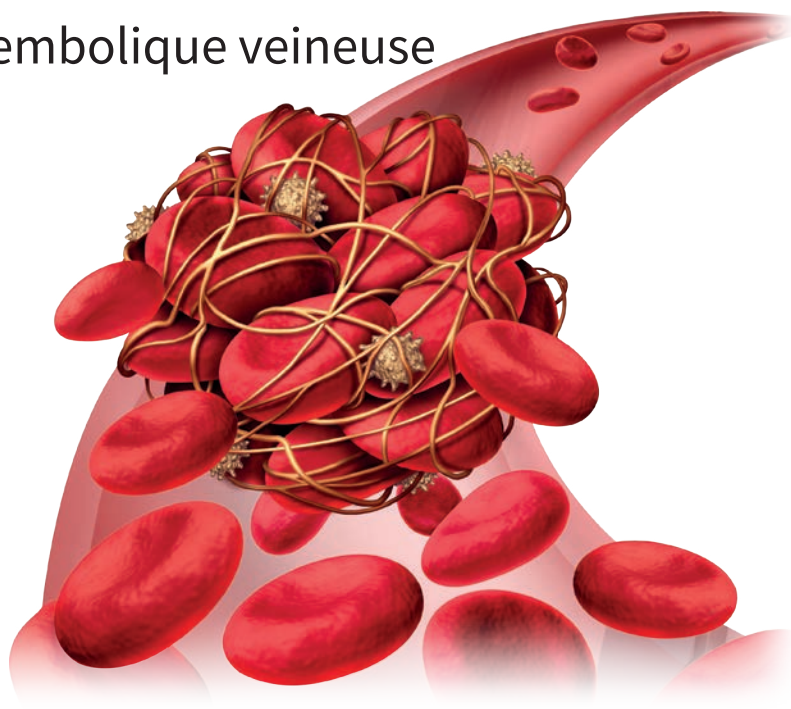
En effet, plusieurs experts suggèrent que la MTEV est sous-diagnostiquée chez les patients atteints de COVID-19 graves. En faire le diagnostic est très important, car le SDRA chez ces patients est en soi une étiologie potentielle de vasoconstriction pulmonaire hypoxique, d'hypertension pulmonaire et d'insuffisance ventriculaire droite.

Une dégradation supplémentaire du fonctionnement du système vasculaire cardio-pulmonaire due à une EP peut avoir des conséquences extrêmement graves et irréversibles ⁽⁷⁾.

Physiopathologie Au cours de la COVID-19, l'endothélium est la cible directe et indirecte du SARS-CoV-2. Ce dernier possède la capacité de pénétrer à l'intérieur de ses cellules hôtes via l'interaction entre sa glycoprotéine transmembranaire, appelée protéine S, et son récepteur fonctionnel, l'angiotensine convertant enzyme 2 (ACE2) ⁽⁸⁾.

Cette liaison de la protéine virale active le système rénine-angiotensine (SRA) qui produit l'angiotensine 2, un peptide vasoconstricteur et pro-inflammatoire (figure 1). Il en résulte une intense inflammation locale se propageant aux cellules endothéliales et provoquant une endothélie qui a été objectivée au cours d'analyses autopsiques ^(9,10).

L'activation du système rénine-angiotensine (SRA) favorise aussi l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et augmente le risque d'embolie pulmonaire, d'hypertension ⁽¹¹⁾.



Il s'y associe fréquemment des troubles de l'hémostase tel une thrombopénie modérée, une élévation des D-dimères ; les critères d'une coagulopathie intra vasculaire disséminée (CIVD) sont souvent retrouvés dans les formes cliniques sévères. L'ensemble de ces modifications semble corroborer l'hypothèse d'une coagulopathie associée au COVID-19 prédisposant aux événements thrombotiques ⁽¹²⁾.

Néanmoins, il est encore incertain de savoir s'il s'agit d'un effet direct du SARS-CoV2 ou une conséquence de l'orage cytokinique secondaire à la réponse immunitaire systémique que l'on peut rencontrer dans d'autres infections virales.

DIAGNOSTIC DE LA MTEV EN CAS DE COVID-19

Comme pour les autres étiologies des thromboses, les tests diagnostiques cliniques (probabilité clinique : score de WELLS, ...) et para cliniques sont les mêmes devant un patient COVID-19 ⁽¹⁴⁾.

Un examen de dépistage doit être rapidement envisagé en cas de symptômes typiques de thrombose veineuse profonde (TVP), d'hypoxémie disproportionnée par rapport à l'atteinte pulmonaire de la COVID et aux pathologies respiratoires préexistantes ou d'apparition d'une dysfonction ventriculaire droite aiguë inexpliquée.

Des niveaux élevés de D-dimères sont fréquents chez les patients atteints de COVID-19, et ne justifient pas un dépistage systématique de MTEV aiguë en l'absence de signes cliniques.

Un réel problème diagnostique peut se poser chez ces patients atteints car les examens d'imagerie utilisés pour diagnostiquer une MTEV peuvent être d'accès difficile en raison du risque de transmission de l'infection ou en raison de l'instabilité du patient. En effet, les patients atteints d'un SDRA grave doivent être placés en décubitus ventral.

l'échocardiographie permet la recherche d'une éventuelle aggravation d'une dysfonction ventriculaire droite ou, plus rarement, la présence d'un thrombus dans l'artère pulmonaire.

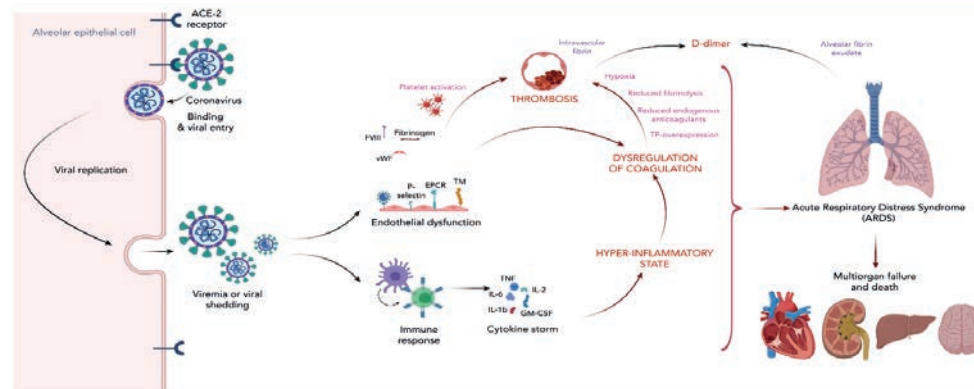
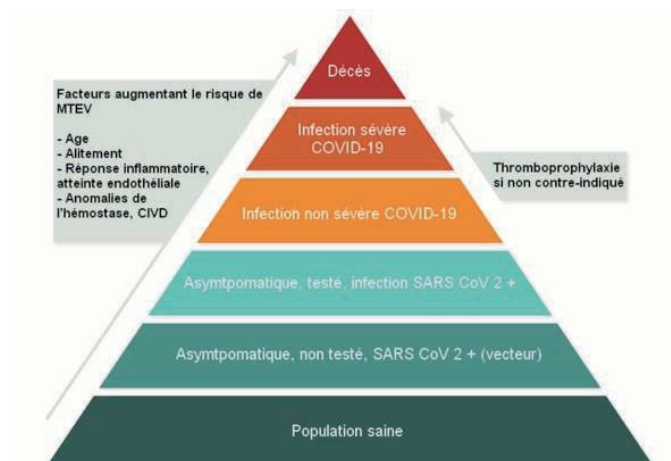


Figure 1 : Mécanismes possibles de la coagulopathie induite par le SARS-CoV2 (13)

PROPHYLAXIE DE LA MTEV

Tout événement médical aigu conduisant à une réduction de la mobilité comporte un risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde. L'infection COVID constitue un état inflammatoire et infectieux qui favorise la MTEV. L'âge supérieur ou égal à 75 ans, l'existence d'antécédents thromboemboliques veineux, l'obésité, un cancer actif, une insuffisance cardiaque ou respiratoire sont également des facteurs de risque de TVP qui s'ajoutent au risque propre à l'infection virale. Ce même risque a été également documenté en médecine ambulatoire où il est proche de celui observé en milieu médical hospitalier. Des mesures de prophylaxie peuvent donc être discutées chez des patients COVID-19 ambulatoires ⁽¹⁴⁾.



Prophylaxie d'une MTEV en cas de COVID-19

STRATIFICATION DU RISQUE DE MTEV

Afin de cibler les patients les plus à risque, plusieurs outils sont disponibles pour évaluer la probabilité de survenue d'une MTEV au cours d'une hospitalisation : le score de Caprini, le score IMPROVE et le score Padoue⁽¹⁵⁾, mais aucun de ces scores n'a jusqu'ici été validé dans la COVID-19. Une étude chinoise⁽¹⁶⁾ utilisant le score Padoue a retrouvé que 40% des patients hospitalisés pour COVID-19 étaient à haut risque de MTEV, sans donner d'indication sur leur incidence. Dans une autre étude⁽¹⁷⁾, une augmentation du score IMPROVE était associée de manière indépendante à la survenue d'une MTEV au cours de l'hospitalisation pour une forme modérée de COVID-19.

Score Padoue (haut risque de MTEV si score ≥ 4)

Cancer actif	
Antécédent de MTEV (excepté les thromboses veines superficielles)	3
Réduction de mobilité depuis au moins 3 jours avec levé pour les soins corporels	3
Thrombophilie connue (déficit en antithrombine, protéine C ou S, facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine mutation, SAPL)	3
Chirurgie ou traumatisme de moins d'un mois	3
Age supérieur à 70 ans	2
Décompensation cardiaque et ou respiratoire	1
Phase Aigüe infarctus du myocarde ou AVC ischémique	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obésité (BMI ≥ 30)	1
Traitement hormonal en cours	1

Improve (haut risque de MTEV si score ≥ 2)

Antécédent de MTEV	3
Thrombophilie connue	3
Cancer	1
Age supérieur à 60 ans	1

Scores d'appréciation du risque de thrombose veineuse

Prophylaxie de la MTEV chez des patients COVID-19 ambulatoires

Le risque thromboembolique des patients COVID pris en charge en ambulatoire n'est pas connu. Il peut être secondaire à une réduction de mobilité associée à la pneumopathie virale. De plus, les patients peuvent avoir d'autres facteurs de risque classiques : obésité, cancer actif, antécédent de MTEV ou de chirurgie majeure récente⁽¹⁸⁾. La présence de deux facteurs de risque, incluant l'immobilisation, peut être considérée comme une situation clinique proche de celle des patients hospitalisés en médecine, pour lesquels la thromboprophylaxie est recommandée.

C'est pourquoi les experts ont choisi, pour ces patients d'appliquer le modèle de thromboprophylaxie validé pour les patients non COVID-19⁽¹⁴⁾. On peut envisager une thromboprophylaxie chez les patients COVID-19 qui présentent en plus d'une réduction de mobilité importante au moins un facteur de risque parmi les suivants :

- IMC $> 30\text{kg/m}^2$;
- Age > 70 ans ;
- Cancer en cours de traitement
- Antécédent personnel de MTEV
- Chirurgie majeure de moins de 3 mois

Dans ces cas, il est préconisé une thrombo-prophylaxie de 7 à 14 jours par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou fondaparinux à dose standard (Ex : Daltéparine 5000 UIx1/jour ou Enoxaparine 4000 UIx1/jour ou Fondaparinux 2.5mg x1/j)⁽¹⁴⁾.

Prophylaxie de la MTEV chez des patients COVID-19 hospitalisés

Chez les patients qui présentent un facteur de risque de MTEV, une anticoagulation préventive doit être prescrite en l'absence de contre-indications, selon les recommandations usuelles (HBPM, héparine non fractionnée, ou compression pneumatique intermittente si contre indication à l'héparine). En cas de grossesse, une thromboprophylaxie est également nécessaire. Il est préférable d'opter pour une HBPM nécessitant une seule injection journalière afin de limiter l'exposition des soignants.

Le traitement peut consister en une injection d'Enoxaparine 4000 UI/24 h. Le fondaparinux 2,5 mg/24 h est une alternative si la clairance de la créatinine (clCr) est supérieure à 50 mL/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère (clCr < 30 mL/min) : Calciparine 0.2 mL x3 /jour ou de l'Enoxaparine 2000 UI/24 h si clCr entre 15- 30 mL/min.

En cas de risque thrombotique majoré, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12 h ou 6000 UI/12 h si le poids dépasse 120 kg⁽¹⁹⁾.

Certains experts proposent une anticoagulation prophylactique chez des patients de réanimation, en dehors de manifestations thrombotiques avérées, chez lesquels le syndrome inflammatoire est particulièrement marqué (fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3000 mg/L)⁽²⁰⁾ Après la sortie de l'hôpital, bien qu'aucune donnée spécifique à la COVID-19 ne soit disponible, il est souhaitable d'employer une stratification individualisée du risque hémorragique et thrombotique, et de considérer une prophylaxie prolongée (jusqu'à 45 jours) pour les patients présentant un risque élevé de MTEV (par exemple, mobilité réduite, comorbidités, et pour certains auteurs, un taux de D-dimères > 2 fois la limite supérieure de la normale) avec un faible risque de saignement⁽⁷⁾.

TRAITEMENT CURATIF

La survenue d'un épisode thrombotique veineux chez un patient COVID-19 avéré ou suspect doit nécessiter l'hospitalisation afin de réaliser les examens du diagnostic (biologie et imagerie).

Il faut recourir à l'HBPM ou à l'HNF (si clCr < 30 mL/min) en raison de la demi-vie plus courte et du nombre limité d'interactions médicamenteuses de ces molécules. En outre, l'héparine aurait des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être un avantage supplémentaire dans l'infection COVID-19 caractérisée par un taux de cytokines pro-inflammatoires élevés. Un relais sera pris par un AVK ou un anticoagulant oral direct (AOD)⁽¹⁹⁾.

Les avantages des AOD comprennent l'absence de surveillance biologique, la facilité des prises et la gestion des patients ambulatoires. Cependant, il faut s'assurer de la normalité du bilan hépatique avant leur prescription.

La prescription d'anticoagulant oral expose à des interactions médicamenteuses qui doivent être rappelées. En effet, plusieurs médicaments sont à l'étude pour le traitement de l'infection COVID-19 et ces médicaments comportent potentiellement des interactions.

S'agissant d'un événement thromboembolique veineux survenu dans un contexte provoqué par l'infection, la durée du traitement anticoagulant après un épisode confirmé de MTEV chez un patient COVID est de 3 à 6 mois⁽¹⁴⁾.

CONCLUSION

Alors que la Covid 19 était considérée comme maladie infectieuse pulmonaire, les données cliniques se sont accumulées pour confirmer son caractère systémique et hypercoagulable, surtout dans les formes sévères. Une stratification du risque de MTEV ainsi qu'une anticoagulation prophylactique précoce selon une stratégie optimale et personnalisée pourraient améliorer le pronostic vital d'un grand nombre de patients.

MOTS CLÉS : MTEV , COVID-19

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.

2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. avr 2020 .
3. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*.26 2020;368:m1091.
4. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14
6. Dominique Stephan^{1,2,3}, Mihaela Cordeanu^{1,2,3}, Corina Mirea², Gabrielle Salier², Marie Heitz^{1,2}, Hélène Lambach², Marion Pianezze², Anne-Sophie Frantz². L'épidémie COVID-19 aux hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS), focus sur la maladie veineuse thromboembolique. *La Lettre du Médecin Vasculaire* n°51 - Juin 2020 ; 13-20. 7- Léa Cacoub, Patrice Cacoub. COVID-19 et maladie thromboembolique veineuse, cardiologie pratique.
8. 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;181:271-280.e8
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8
11. Tignanelli CJ, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Resp* <http://www.thelancet.com/respiratory>. [Published online March 26, 2020]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30153-3).
12. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
13. Noel C. Chan, Jeffrey I. et Weitz. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding, *Blood*, 2020,
14. L. Khider*, S. Soudet*, D. Laneelle et col ; Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés.
15. Henke Peter K., Kahn Susan R., Pannucci Christopher J., Secemsky Eric A., Evans Natalie S., Khorana Alok A. et al. Call to Action to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e914- e931
16. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e362– 3
17. Trimaille A, Curtiaud A, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Leonard-Lorant I et al. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res* 2020;193:166-169
18. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 9 sept 1999;341(11):793-800.
19. Stephan D, et al. Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. *Presse Med Form* (2020), 10.1016/j. lpmfor.2020.08.005
20. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Traitement antic-oagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec covid-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT.

Usage professionnel

Test Antigénique Covid-19

ÉVALUÉ & VALIDÉ ✓
PAR L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE



Rapide

- Résultat en 15 minutes sans automate requis.
- Test en une seule étape sans difficulté.



Simple et facile

- Permet un traitement intuitif des échantillons avec des tubes préremplis et prêts à l'emploi.



Fiable et précis

- Corrélation élevée avec RT-PCR*.

Sensibilité **95.5%**

Spécificité **100%**

Les tests antigéniques, conçus pour détecter directement les protéines du SARS-CoV-2 sont destinés à être utilisés soit en laboratoires d'analyse médicale, soit au niveau des structures de santé pour le diagnostic sous forme de test rapide antigénique TDR-Ag du SARS-CoV-2**

* Notice d'utilisation

** Instruction N°22 du 27 décembre 2020, Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé.

Vous pouvez visionner
notre vidéo explicative
en scannant ce QR
code, ou en vous
rendant sur notre
chaîne YouTube



Tapez **Vital Care** et retrouvez nous sur :



www.vitalcare.dz

Vital Care
Production Distribution et Logistique

Vital Care Production, Distribution et Logistique
Importateur et Distributeur Exclusif

Siège administratif : Semmar Djenane Boudjakdji, lieu-dit Citizen,
ilot 272, section 01, Birkhadem, Alger, Algérie.
Tél. : +213 (0) 770 84 1000 / 770 84 2000 / 770 84 3000
FAX : +213 21 44 70 96
E-mail : accueil@vitalcareprod.com / vigil@vitalcareprod.com



Humasis Co., Ltd.

Rm. 1-604, 604, 504, 502, 114, B1-03, B2-03,
88, Jeongja-ro, Dongan-gu, Anyang-si,
Gyeonggi-do, 14042, Republic of Korea
TEL: 8597-478-31-82+, FAX: 8586-478-31-82+
Email: question@humasis.com
www.humasis.com

EC REP

MT Promed Consulting GmbH

Altenhofstr. 80
D-66386 St. Ingbert / Germany
TEL: +49 6894 - 58 10 20
FAX: +49 6894 - 58 10 21
Email: info@mt-procons.com
www.mt-procons.com



Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): manifestations cliniques et diagnostic chez les enfants.

O. Benrabah

CHU HUSSEIN DEY

RÉSUMÉ

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). L'incidence de la COVID-19 est moins élevée chez les enfants et augmente avec l'âge. La transmission de la COVID-19 d'un adulte vers un autre adulte ou vers un enfant semble être plus fréquente que la transmission d'un enfant à un adulte. La contribution des enfants dans la transmission du virus semble être limitée. Les tableaux cliniques observés chez l'enfant sont loin d'être spécifiques et le diagnostic de Covid-19 chez l'enfant repose donc essentiellement sur l'anamnèse (symptômes cliniques compatibles associés à une notion de contagion avec un sujet dont le diagnostic est certain) Des cas de syndrome inflammatoire multisystémique similaire au syndrome de Kawasaki ayant été rapportés. La Covid-19 est encore mal connue, mais sa sévérité chez l'adulte comme chez l'enfant provient essentiellement de réponses immunitaires inappropriées et/ou inadéquates.

SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The incidence of COVID-19 is lower in children and increases with age. Transmission of COVID-19 from one adult to another adult or to a child appears to be more common than transmission from a child to an adult. The contribution of children in the transmission of the virus appears to be limited. The clinical pictures observed in children are far from being specific and the diagnosis of Covid-19 in children is therefore essentially based on the anamnesis (compatible clinical symptoms associated with a notion of contagion with a subject whose diagnosis is certain) Cases of multisystem inflammatory syndrome similar to Kawasaki syndrome have been reported. Covid-19 is still poorly understood, but its severity in adults and children is mainly due to inappropriate and / or inadequate immune responses.

INTRODUCTION

Fin 2019, un nouveau coronavirus a été identifié comme la cause d'un cluster de cas de pneumonie à Wuhan, une ville de la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, entraînant une épidémie dans toute la Chine, suivie d'un nombre croissant de cas dans d'autres pays du monde. En février 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a désigné la maladie COVID-19, qui signifie coronavirus maladie 2019⁽¹⁾. Le virus qui cause le COVID-19 est appelé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). L'OMS a déclaré le COVID-19 pandémie le 11 mars 2020⁽¹⁾. Au fur et à mesure que la pandémie à COVID-19 se développait dans les différentes régions du monde, il était constaté que les enfants ne constituaient qu'une faible proportion (~2 %) des patients infectés⁽²⁾.

Quelles sont les spécificités pédiatriques de la pandémie covid-19 ?

À ce stade, il n'y a que très peu de données pédiatriques disponibles. Les enfants sont clairement sous-représentés en termes de fréquence, les patients < 20 ans ne représentant que 1 à 2 % des cas documentés en Italie et en Chine^(2,3). Ceci pourrait être dû à une probabilité moindre d'infection, mais aussi à une plus haute proportion de cas asymptomatiques, pauci-symptomatiques ou avec des présentations cliniques atypiques. La sous-représentation des enfants dans la maladie COVID-19 va de pair avec les données disponibles non seulement pour le SARS-CoV-1^(4,5) mais aussi pour les coronavirus humains (HCoV) circulant.

La majorité des données cliniques^(2,5) suggèrent que les enfants infectés par SARS-CoV-2 présentent une clinique significativement moins sévère que les adultes (0 vs 23 % ; p<0,0001).

Les données épidémiologiques chinoises et italiennes portant sur des milliers de cas n'ont rapporté initialement que très peu d'admissions aux soins intensifs et aucun décès^(2,3,6,7). Depuis lors, de rares cas supplémentaires de décès pédiatriques ont été rapportés, à priori sans comorbidités associées. L'âge médian des cas pédiatriques varie entre 3 ans (écart type 2-9) et 10 ans (écart type 4,5-15,5)^(7,8).

Parmi les enfants infectés, le jeune âge a été décrit comme un facteur de risque de sévérité⁽⁹⁾. D'après une étude chinoise récemment publiée, les enfants présentent significativement moins de fièvre (36 vs 86 %), de toux (19 vs 62 %) et de pneumonie (53 vs 95 %) comparés aux adultes.

Quelles sont les particularités de transmission du sars-cov-2 dans la population pédiatrique ?

Contrairement à ce qui est observé en présence de nombreux virus respiratoires comme la grippe ou le VRS (virus respiratoire syncytial), les enfants se sont révélés moins souvent porteurs du SARS-CoV-2 que l'adulte et les données disponibles sur la contagiosité des plus jeunes lèvent de nombreuses inquiétudes⁽⁹⁾.

Il a été clairement démontré en Chine que les enfants s'infectaient dans 75 à 90 % des cas dans un contexte de cluster familial⁽⁷⁾. De manière surprenante, il a été démontré que dans la majorité des clusters familiaux, c'étaient les parents qui infectaient leurs enfants et non le contraire, suggérant que, contrairement aux autres virus respiratoires, les enfants ne sont pas le moteur de l'épidémie⁽⁷⁾. Ceci-pourrait aussi être partiellement lié à la fermeture précoce des établissements scolaires.

Quand les PCR sont positives, plusieurs études montrent que la charge virale peut être aussi importante que chez l'adulte. Cette donnée a provoqué quelques réactions anxiogènes, émanant de personnes ignorantes des maladies infectieuses pédiatriques.

Plusieurs études ont également montré – ce qui est beaucoup plus intéressant – que les enfants sont beaucoup moins contaminés entre eux et pour les adultes les entourant.

Enfin, à ce jour, la part des enfants à l'origine des clusters décrits et publiés dans le monde est minimale⁽¹⁰⁾.

Pourquoi les enfants sont-ils moins contaminés que les adultes ?

Parmi les hypothèses qui sont avancées :

- Il est possible que la réponse immunitaire des enfants soit différente, parce qu'ils sont globalement plus exposés aux infections virales, ce qui leur permettrait de mieux se défendre face à un nouveau virus.

- La vaccination très régulière (contre d'autres maladies) pourrait aussi mieux les protéger en stimulant le système immunitaire.

À ces deux hypothèses, on peut rajouter que les enfants n'ont pas les mêmes récepteurs sur les cellules que les adultes - qu'ils en aient moins ou plus ou qu'ils soient différents... et le virus aurait moins de prises.

Quelles sont les manifestations cliniques ?

Les symptômes du COVID-19 sont similaires chez les enfants et les adultes, mais la fréquence des symptômes varie⁽¹¹⁾. Le COVID-19 semble être plus doux chez les enfants que chez les adultes et leurs symptômes peuvent ne pas être reconnus avant le diagnostic, mais des cas graves ont été rapportés⁽¹³⁾.

Bien que les signes cliniques chez les enfants atteints de COVID-19 soient variés, la fièvre et la toux sont les symptômes les plus fréquemment rapportés^(12,14). Des manifestations cliniques similaires, accompagnées de fatigue et de symptômes oculaires (par exemple, écoulement conjonctival), ont été rapportées dans des séries de cas plus petites^(14,15).



Les symptômes gastro-intestinaux peuvent survenir sans symptômes respiratoires^(13,16), la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales sont les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés chez les enfants^(11,16).

Un nouveau concept ? Le Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)

Depuis mi-avril 2020, plusieurs cas de syndromes inflammatoires majeurs post-infectieux ont été rapportés, présentant des myocardites, des syndromes de Kawasaki atypiques, des formes abdominales sévères et des fièvres prolongées, en Angleterre, en Italie, puis en France. Ils ne sont pas le témoin d'une nouvelle flambée épidémique mais entrent dans le cadre de syndromes post-infectieux, car ils surviennent à distance d'une infection par le SARS-CoV-2 chez des enfants ayant présenté ou non des symptômes de Covid-19⁽¹⁷⁾. Ils sont la traduction d'une réponse immuno-inflammatoire majorée et inadaptée. Certaines ethnies, principalement d'origine afro-caribéenne, semblent nettement plus concernées, en tous cas pour les formes les plus graves. Une PCR négative dans ces situations post-infectieuses ne permet pas d'éliminer l'infection à SARS CoV-2. En plus d'un lien épidémiologique, une sérologie s'avère donc nécessaire pour établir un lien entre ces deux événements⁽¹⁸⁾.

Les études épidémiologiques, génétiques, cliniques et physiopathologiques en cours pourraient apporter des données intéressantes concernant l'émergence de ces pathologies et préciser l'éventualité d'un rôle des facteurs ethniques et génétiques.

Pourquoi le COVID-19 chez l'enfant semble être moins fréquent et moins grave ?

Une possibilité est que les enfants ont une réponse immunitaire au virus moins intense que les adultes; On pense que le syndrome de libération de cytokines joue un rôle important dans la pathogenèse des infections sévères à COVID-19⁽¹⁹⁾. D'autres possibilités comprennent l'interférence virale dans les voies respiratoires des jeunes enfants, qui peut entraîner une diminution de la charge virale du SRAS-CoV-2; l'expression différente du récepteur de l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine (le récepteur du SRAS-CoV-2) dans les voies respiratoires des enfants et des adultes⁽²⁰⁾; et des vaisseaux sanguins relativement plus sains chez les enfants que chez les adultes⁽²¹⁾.

Quelles sont les anomalies biologiques des enfants atteints de COVID-19?

Les signes biologiques sont variables. Dans une revue systématique des cas confirmés de COVID-19 chez les enfants de moins de 18 ans⁽¹⁴⁾:

- La formule numération sanguine était normale chez la plupart des enfants; 17 % avaient une leucopénie et 13 % avaient une neutropénie ou une lymphocytopénie; une neutropénie sévère a été décrite⁽²²⁾
- Environ un tiers avait une protéine C-réactive élevée (CRP définie comme > 5 mg / L dans la plupart des études) ou une augmentation de la procalcitonine (définie comme > 0,5 ng / ml)
- Des marqueurs inflammatoires élevés et une lymphocytopénie peuvent indiquer un syndrome inflammatoire multi systémique chez les enfants (PIMS)
- Les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) peuvent être élevés
- Dans une série de 157 enfants atteints de COVID-19, une augmentation de lactate déshydrogénase (LDH) était une autre anomalie biologique courante⁽²³⁾.
- Un dysfonctionnement rénal peut survenir chez les enfants gravement malades; dans une série de 52 enfants admis en Chine atteints de COVID-19, (46%) avaient une créatinine sérique élevée⁽²⁴⁾.

Quels sont les critères actuels de dépistage pour covid-19 chez l'enfant ?

Une analyse de laboratoire, sous forme de recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR dans un frottis naso-pharyngé essentiellement est recommandée chez les enfants répondant aux critères de suspicion ci-dessus ou lors du développement des symptômes précités au cours d'une hospitalisation pour un autre motif. Les critères de dépistage actuels englobent également les patients hospitalisés avec pneumonie bilatérale ou syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'étiologie indéterminée^(25,26), le dépistage est également recommandé pour les groupes à risque, ainsi, tout enfant immunodéprimé, présentant avec une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, métabolique et neurologique chronique avec répercussion sur la fonction cardiaque et pulmonaire sont considérés comme à risque. Le taux d'enfants infectés bien que pauci-symptomatique voire asymptomatiques, est jusqu'à 30 % dans la littérature chinoise^(25,5).

Quelles sont les options thérapeutiques en cas d'enfants diagnostiqués avec covid-19 ?

Depuis le début de la pandémie en décembre 2019, le traitement des formes pédiatriques de l'infection à COVID-19 est essentiellement symptomatique.

Dans les formes graves, le traitement est basé sur les retours d'expérience obtenus chez les adultes⁽²⁶⁾: sédation, support ventilatoire, soutien hémodynamique, gestion des abords veineux, apports nutritionnels, antibiothérapie (pour traiter le risque de surinfections), troubles de la coagulation, nursing... Aucun médicament pédiatrique spécifique, ni vaccin, n'existent à ce jour, comme c'était le cas lors des deux pandémies de coronavirus émergents en 2003 (SARS-CoV-1) et en 2012 (MERS-CoV)⁽²⁷⁾.

En février 2020, sur la base des prise en charge des infections dû au SRAS et au MERS, l'efficacité et la sécurité d'un traitement antiviral par interféron ont été discutées, recommandé par les uns, et encore à confirmer chez l'enfant pour d'autres, en spray utilisé dans la bouche et le nez, l'IFN-α2b recombinant humain semble pouvoir atténuer et raccourcir les symptômes d'une infection associée (pseudomonas) de l'arbre respiratoire^(28,29).

Le traitement doit aussi tenir compte du terrain et des facteurs de risque identifiés chez l'enfant: diabète, asthme, pathologies respiratoires pré-existantes, déficit immunitaire... Comme chez l'adulte, le risque d'une surinfection bactérienne (ex: pneumonie à mycoplasme, pneumocoque) ou une co-infection par un autre virus (grippe A, grippe B, RSV, virus EB) doivent être pris en considération, surtout chez un enfant immunodéprimé.

L'accompagnement psychologique de l'enfant et de sa famille est essentiel.

INFECTION MÈRE-ENFANT

Contrairement à SARS-CoV-1, MERS et H1N1, il ne semble pas que les femmes enceintes soient à risque augmenté d'infection sévère à SARS-CoV-2. Cependant, comme lors de toute infection respiratoire – surtout touchant les voies respiratoires inférieures – les femmes enceintes infectées sont à risque augmenté d'accouchement prématuré et de retard de croissance.

À ce stade, aucune transmission verticale du SARS-CoV-2 n'a été formellement démontrée^(30,31).

Cependant, une publication récente a montré la présence d'IgM dans le sang d'un nouveau-né de mère avec une infection à SARS-CoV-2 quelques heures après la naissance, suggérant indirectement une transmission verticale, les IgM ne passant en principe pas le placenta⁽³²⁾.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Director- General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020)01
2. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics 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;323:129–42
3. Livingston E, Bucher K. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA doi:10.1001/jama.2020.4344.
4. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, Parashar UD. 2007. Severe acute respiratory syndrome in children. Pediatr Infect Dis J 26:68-74.
5. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, Li XL, Chen CX, Lu COVID-19, Liu ZS, Lu W, Chen CB, Jiao R, Zhang AM, Wang JT, Ding XW, Zeng YG, Cheng LP, Huang QF, Wu J, Luo XC, Wang ZJ, Zhong YY, Bai Y, Wu XY, Jin RM. 2020. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci doi:10.1007/s11596020-2172-6.
6. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, Chen L, Liang L, Zhou J, You L, Wu P, Zhang B, Lu Y, Xia L, Huang L, Yang Y, Liu F, Semple MG, Cowling BJ, Lan K, Sun Z, Yu H, Liu Y. 2020. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med doi:10.1056/NEJMc2003717.

7. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK, Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study T. 2020. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* doi:10.1056/NEJM2005073
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. 2020. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* doi:10.1542/peds.2020-0702.
9. ZHU Y, BLOXHAM CJ, HULME KD et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARSCoV-2 infections. *SSRN J*, 2020;10.1101/2020.03.26.20044826.
10. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Children and Covid-19, 2020. Available: www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19 [Accessed 25 May 2020].
11. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663.
12. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759
13. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020; :e202430.
14. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179:1029.
15. Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* 2020.
16. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:843.
17. RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZMARTINEZ C et al. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395 :1607-1608.
18. VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 2020;10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
20. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109:1088.
21. Cyranoski D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature* 2020; 582:324.
22. Venturini E, Palmas G, Montagnani C, et al. Severe neutropenia in infants with severe acute respiratory syndrome caused by the novel coronavirus 2019 infection. *J Pediatr* 2020; 222:259.
23. Wu H, Zhu H, Yuan C, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2010895.
24. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4:e28.
25. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. 2020. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* doi: 10.1016/S14733099(20)30198-5.
26. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, Chen Z, Chen G. 2020. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *J Transplant* doi:10.1111/ajt.15869
27. Pediatric Branch of Hubei Medical Association, Pediatric Branch of Wuhan Medical Association et Pediatric Medical Quality Control Center of Hubei, « [Recommendation for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei (Trial version 1)] », *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, vol. 22, n 2, février 2020, p. 96-99
28. Shen KL, Shang YX, Zhang H. A multicenter, randomized, controlled clinical study on the efficacy and safety of recombinant human interferon 2b spray (pseudomonas) in the treatment of acute upper respiratory tract infection in children. *Zhongguo Shi Yong Er Ke Za Zhi*. 2019;34:1010-6 (en Chinois).
29. Yuanzhe Li, FeiFei Guo, Yang Cao et LiFeng Li, « Insight into COVID-2019 for pediatricians », *Pediatric Pulmonology*, vol. 55, n 5, 2020, E1-E4 (ISSN 1099-0496 (<http://worldcat.org/issn/1099-0496&lang=fr>), DOI 10.1002/pul.24734
30. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. 2020. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* doi: 10.1016/j.jinf. 2020. 02.028.
31. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 395:809-815.
32. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. 2020. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.4621.

Innocuité et efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid 19 : expérience de l'hôpital El Biar

Safety and efficacy of hydroxychloroquine in the treatment of Covid 19 : experience of the El Biar hospital

A. Mammeri, M. Ammi, M. Aouadi, I. Khedairia, W. Djafour, A. Bouriah, N. AitSaid, A. Tebaibia

Service de médecine interne. EPH EL Biar Alger ; Faculté de médecine, Université Alger1
Email : amel.mammeri@yahoo.fr



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

La Covid19, maladie émergente due au SARS COV2, a mis à rude épreuve le monde entier, entraînant des millions de cas infectés et des milliers de décès depuis février 2020. En Algérie, la situation semble moins alarmante avec 43 403 cas confirmés et 1 483 décès à la date du premier septembre 2020.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

étude prospective sur deux mois (12 Avril – 10 Juin 2020) ayant inclus 156 patients sur des critères cliniques, radiologiques et/ou immunologiques.

RÉSULTATS

Notre série comprend 77 hommes et 79 femmes ; le sex-ratio est de 0.97 et l'âge moyen est de $48,97 \pm 14,350$ ans. A l'inclusion, 60,5% des patients avaient des signes généraux à type d'asthénie (54,5%), d'anorexie (26,9%) ou de fièvre (19,9%). La moitié des patients avaient une toux sèche (52,6%) et le tiers un syndrome inflammatoire biologique (32%). La TDM thoracique a objectivé des lésions minimales à modérées dans 85,9% des cas, et sévères dans seulement 2,5% des cas. Nous avons noté la présence d'un diabète dans 25,6% des cas, une HTA dans 23,7%, une obésité dans 21%, de l'asthme bronchique dans 3,1% des cas et un cancer dans 1,9% des cas.

Le test sérologique rapide était positif chez seulement 29% des 76 patients testés tandis que la PCR était positive chez 35 patients parmi 55 testés.

La moitié des patients étaient hospitalisés pendant une durée moyenne de 10 jours tandis que les autres étaient pris en charge en ambulatoire avec un suivi tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement. Tous ont été traités par l'association hydroxychloroquine, azithromycine et héparinothérapie préventive, avec une évolution favorable ; le recours à une autre antibiothérapie ou une corticothérapie était rare (3,8% et 1,3% respectivement).

Un seul décès a été enregistré.

CONCLUSION

Dans le contexte pandémique actuel, notre étude a montré que la situation était peu inquiétante dans notre population durant les premiers mois de l'épidémie. La surveillance de très près des nouveaux cas infectés et l'analyse de leur profil clinique durant les mois qui suivent font l'objet d'un travail en cours.

MOTS CLÉS : Covid19, épidémie, hydroxychloroquine

ABSTRACT

INTRODUCTION

Since February 2020, the Covid19 pandemic has been the cause of millions of infected cases and thousands of deaths. In Algeria, the situation seems less alarming with 43,403 confirmed cases and 1,483 deaths as of September 1, 2020.

METHOD

Our study is prospective over two months (April 12 - June 10, 2020). it included 156 patients based on clinical, radiological and / or immunological criteria.

RESULTS

Our patients (77 men and 79 women) had a sex ratio of 0.97 and a mean age of 48.97 ± 14.350 years.

clinical symptoms were dominated by asthenia (54.5%), dry cough (52.6%), anorexia (26.9%) and fever (19.9%). A biological inflammatory syndrome was present in 32% of cases. Thoracic CT showed minimal to moderate lesions in 85.9% of cases, and severe in only 2.5% of cases. We noted diabetes in 25.6% of cases, hypertension in 23.7%, obesity in 21%, bronchial asthma in 3.1% and cancer in 1.9% of cases. The rapid serological test was positive in only 29% of the 76 patients tested while the PCR was positive in 35 of the 55 patients tested. Half of the patients were hospitalized for an average of 10 days while the others were managed on an outpatient basis with follow-up every 2 days until the end of treatment. All were treated with the combination hydroxychloroquine, azithromycin and heparin at a preventive dose, with a favorable outcome. the use of another antibiotic or corticosteroid therapy was rare (3.8% and 1.3% respectively). Only one death was recorded.

CONCLUSION

Our study showed that the situation was not very worrying in our population during the first two months of the epidemic. The very close surveillance of new infected cases and the analysis of their clinical profile during the following months are the subject of work in progress.

KEYWORDS: Covid19, epidemic, hydroxychloroquine

I. INTRODUCTION

En décembre 2019, les premiers cas d'une pneumonie inexpliquée ont été signalés à Wuhan, en Chine, causés par un nouveau coronavirus ^(1,2). Ce virus causal a été temporairement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS COV2). La maladie causée par ce virus, nommée plus tard COVID-19 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) ⁽³⁾ s'est rapidement propagée en Chine et dans le monde entier occasionnant à la date du premier septembre 2020 près d'un million de décès et plus de 25 millions de cas contaminés ⁽⁴⁾.

La propagation de cette pathologie a touché l'Algérie en février 2020, occasionnant, six mois plus tard, plus de 43 000 cas confirmés et 1 400 décès ⁽⁵⁾. Les données sur le profil clinique et évolutif des patients algériens sont très peu connues. L'objectif de la présente étude était d'élaborer le profil clinique, biologique et radiologique de nos patients atteints de Covid-19 durant les premiers mois de l'épidémie.

II. PATIENTS ET MÉTHODE

POPULATION D'ÉTUDE

Notre étude est descriptive de type prospectif, monocentrique, réalisée à l'hôpital universitaire d'El Biar dans la capitale Alger. Nous avons inclus sur une période de deux mois (11 Avril-10 Juin 2020) 156 patients des deux sexes. Les symptômes cliniques et les antécédents des patients ont été recensés, de même pour les données de l'examen physique et des examens complémentaires.

CRITÈRES D'INCLUSION

Seuls les patients adultes ayant un diagnostic positif de Covid-19 confirmé par une sérologie (IgM, IgG) et/ou par une RT-PCR (Reverse transcription polymérase chain reaction) et/ou des signes radiologiques à la TDM thoracique compatibles avec l'infection étaient inclus dans l'étude. Nous n'avons pas pris en charge les enfants et les femmes enceintes.

DONNÉES CLINIQUES

Les différents symptômes cliniques (asthénie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, troubles digestifs...) et comorbidités existantes (diabète, hypertension artérielle, obésité, maladies respiratoires et cancer) ont été recueillis par un questionnaire préétabli. L'indice de masse corporelle (IMC) a été mesuré selon la formule IMC= poids (kg)/ taille² (cm) et l'interprétation des résultats s'est faite selon l'IDF⁽⁶⁾ : entre 20 et 25 kg/m2 (IMC normal), entre 25 et 30 kg/m2 (surcharge pondérale) et supérieur ou égal à 30 kg/m2 (obésité). La classification des chiffres tensionnels s'est faite selon l'ESC 2018⁽⁷⁾. Ont été mesurés aussi la température, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène en air ambiant. Au terme de l'examen physique, un électrocardiogramme (ECG) est pratiqué chez tous les patients puis contrôlé tous les deux jours jusqu'au dixième jour pour détecter un éventuel allongement de l'espace Q-T, complication prévisible du traitement par l'hydroxychloroquine⁽⁸⁾.

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Un bilan sanguin était systématiquement demandé à l'inclusion comportant une numération formule sanguine (NFS), une CRP (mg/L), une vitesse de sédimentation (VS), une créatinémie, un bilan hépatique (transaminases et phosphatases alcalines), un ionogramme sanguin, complété parfois par un taux des LDH et un taux des D-dimères si disponibilité des réactifs. Les analyses étaient réalisées selon les méthodes habituelles du service de biologie de notre hôpital. Le test sérologique rapide de l'infection Covid-19 avait pour objectif la détection qualitative des IgM et/ou IgG dans le sang en 15 à 20 minutes (prélèvement de gouttes de sang au doigt) tandis que les écouvillons naso-pharyngés avaient permis le diagnostic moléculaire par la mise en évidence du matériel génomique du SARS-CoV2 par la RT-PCR en temps réel⁽⁹⁾, au niveau de l'institut pasteur d'Alger.

DONNÉES TOMODENSITOMÉTRIQUES (TDM)

Le diagnostic positif de l'infection Covid était retenu à la TDM thoracique, sans produit de contraste, sur des signes compatibles avec la pneumonie Covid-19⁽¹⁰⁾: opacités en verre dépoli multifocales périphériques, condensation parenchymateuse ou aspect en mosaïque. En fonction de l'extension des lésions pulmonaires, les atteintes radiologiques ont été classées en minime (atteinte < 10%), légère (atteinte de 10-25%), modérée (atteinte de 25-50%) et sévère (atteinte de 50-70%).

ANALYSE STATISTIQUE

Le traitement primaire des données a impliqué la saisie de toutes les fiches-patients dans un fichier propre et apuré tandis que le traitement secondaire des données a permis de produire des fichiers d'analyse et de créer les tableaux requis pour l'analyse, selon les objectifs de l'étude. Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes ± écart-types alors que les données qualitatives étaient exprimées par leur fréquences (%). Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur α =5% ou un intervalle de confiance (IC) de 95% en utilisant le logiciel SPSS 21.0.

III. RESULTATS

Au total 156 patients ont été inclus ayant un sex-ratio de 0,97 et un âge moyen de 48,97±14,350 ans, sans différence significative entre les deux sexes (F:48,89±14,336ans, H:48,97±14,358ans, p=0,94). Les deux tiers des patients étaient âgés entre 30 et 60 ans alors que seulement 25% des patients dépassaient 60 ans (Tableau 1). La symptomatologie clinique était dominée par la présence de signes respiratoires faits essentiellement de toux sèche (52,6%) et de signes généraux (60,5%) à type d'asthénie (54,5%), d'anorexie (26,9%) ou de fièvre (19,9%). Des manifestations digestives étaient notées chez 85 patients (54,5%) alors que l'anosmie et l'agueusie étaient notées dans 27,5% et 30,1% des cas respectivement. L'ensemble des symptômes cliniques est résumé dans le tableau 2. Nous avons retrouvé la notion de contact avec une personne infectée dans 39,74% des cas tandis que les mesures de prévention n'avaient pas été respectées dans 69,23% des cas. Plus de la moitié des patients présentaient au moins une co-morbidité à type de maladie cardiométabolique ou de cancer (Tableau 3). Les anomalies biologiques étaient dominées par une VS accélérée (32%), une CRP élevée (37,17%), une leucopénie (10,9%), une lymphopénie (46,15%) et une thrombopénie (10,9%).

Une hypokaliémie était présente chez 22,4% des patients et une cytolysé hépatique minime chez 18,6% des patients avant toute thérapeutique. Le test sérologique rapide fait chez 76 patients était positif dans 22 cas et la PCR, testée chez 55 patients, était positive dans 35 cas. La TDM thoracique a confirmé le diagnostic de pneumonie Covid chez 138 patients (88,4%) en objectivant des lésions minimales à modérées chez 134 patients et sévères chez 04 patients. Dans les autres cas, le diagnostic de l'infection était retenu grâce au critère sérologique.

L'intervalle QT sur l'ECG était en moyenne de 398,03±23,635 ms à l'inclusion; il n'était élevé (>450ms) que chez deux patients justifiant la non-prescription de l'hydroxychloroquine. Aucun allongement du QT n'a été constaté avec l'association hydroxychloroquine et azithromycine, sa valeur moyenne était de 400,94±23,416 ms à J3 et de 403,86±21,690 ms à J7, sans différence significative.

Deux patients ont développé une forme clinique sévère justifiant une oxygénothérapie, la prescription d'une corticothérapie (80mg de méthylprédnisolone) et d'une hypo coagulation (Enoxaparine en double injection). Une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime 4g/j) était prescrite chez quatre patients supplémentaires pour raison de surinfection bactérienne. Grace à ce protocole thérapeutique, l'évolution clinique a été favorable chez la quasi-totalité des patients, nous n'avons enregistré que le décès d'un patient âgé de 75ans, diabétique, hypertendu et coronarien, qui a aggravé son atteinte respiratoire le septième jour de son traitement.

	FEMME		HOMME		TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 20 ans	1	1,3	2	2,6	3	1,9
20-29 ans	6	7,6	4	5,2	10	6,4
30-39 ans	13	16,5	15	19,5	28	17,9
40-49 ans	25	31,6	23	29,9	48	30,8
50-59 ans	16	20,3	11	14,28	27	17,3
60-69 ans	13	16,4	15	19,5	28	17,9
≥70 ans	5	6,3	7	9,0	12	7,7
TOTAL	79	100,0	77	100,0	156	100,0

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge

SYMPTÔMES	EFFECTIF	%
ASTHÉNIE	85	54,5
TOUX	82	52,5
CÉPHALÉES	57	36,5
AGUEUSIE	47	30,1
MYALGIES	44	28,2
ANOSMIE	43	27,5
ANOREXIE	42	26,9
IRRITATION DE LA GORGE	38	24,4
FIÈVRE	31	19,8
DIARRHÉE	24	15,4
DOULEURS THORACIQUES	21	13,5
NAUSÉE	21	13,5
DOULEURS ABDOMINALES	13	8,3
DYSPNÉE	12	7,7
VOMISSEMENTS	08	5,1
DYSPHAGIE	03	1,9

Profil des patients	
Poids (Kg)	79,47±16
IMC (Kg/m2)	27,84±4,27
PAS (mmHg)	117,88±15,191
PAD (mmHg)	75,62±10,25
FC (b/mn)	85±12,064
FR (c/mn)	22,35±7,49
SaO2 (%)	96,29±8,866

Tableau 2 : Prévalence des symptômes cliniques par ordre de fréquence

IMC : indice de masse corporelle
 PAD : pression artérielle diastolique
 FR : fréquence respiratoire
 PAS:pression artériellesystolique
 FC :fréquence cardiaque
 SaO2 : saturation artérielle en oxygène

	EFFECTIF	%
diabète	40	25,6
HTA	37	23,7
asthme	5	3,2
cancer	3	1,9
Arythmie cardiaque	2	1,3
Cardiopathie ischémique	1	0,6

Tableau 3 : Prévalence des co-morbidités par ordre de fréquence

PARAMÈTRE	VALEURS MOYENNES
Hémoglobine (g/dl)	12,84±1,485
Leucocytes (103 /mm3)	6174,92±2384,65
lymphocytes (103 /mm3)	1227,3±663,655
plaquettes (103 /mm3)	235186,29±85272,318
natrémie (mmol/l)	137,9±12,657
kaliémie (mmol/l)	3,79±0,589
VS (mm) (1ere h)	45,83±29,480
CRP (mg/l)	19,29±24,515
LDH (u/l)	325,88±166,485
D-dimères	0,416±0,449
ASAT (u/l)	27,23±17,723
ALAT (u/)	24,23±26,434

PROFIL DES PATIENTS	
Leucopénie (N %)	17 (10,9)
Lymphopénie (N %)	72 (46,1)
Thrombopénie (N %)	17 (10,9)
Hypokaliémie (N %)	35 (22,4)
VS augmentée (N %)	50 (32)
CRP augmentée (N %)	105 (67)
Cytolyse hépatique (N %)	29 (18,6)

Tableau 4 : résumé des valeurs des anomalies biologiques

VS: vitesse de sédimentation.
 LDH: lactico-deshydrogénase.
 ALAT: alanine amino-transférase.
 CRP: C-réactive protéine.
 ASAT: aspartate amino-transférase.

LÉSIONS	EFFECTIF	%
Pas de lésions	10	6,4
Minimes <10%	70	44,9
Légères 10-25%	44	28,2
Modérées 25-50%	20	12,8
Sévères 50- 70%	04	2,6
TDM non faite	08	5,1
Total	156	100

Tableau 5 : Anomalies radiologiques à la TDM thoracique

IV. DISCUSSION

Le diagnostic de la covid19 repose essentiellement sur la notion de contact avec un cas suspect ou confirmé de cette infection et la présence de signes cliniques et radiologiques évocateurs ; il sera confirmé par les résultats des prélèvements virologiques ^(12,13). Dans la littérature, la covid19 semble être une pathologie complexe qui passe d'abord par une phase virale courte puis une phase inflammatoire d'hyper activation immune caractérisée par une diminution de la virémie, un orage cytokinique et des dommages tissulaires, le tout grevé de risque de complications thromboemboliques et de surinfection bactérienne ^(14,15).

De nombreuses publications ont rapporté les caractéristiques cliniques, radiologiques et les données virologiques des patients atteints de COVID-19, mais la compréhension de tous ces phénomènes reste incomplète. En effet, les profils cliniques peuvent être très variables allant d'une infection asymptomatique à une détresse respiratoire ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La fièvre, la toux, l'asthénie, les myalgies, la dyspnée, les céphalées, les odynophagies et les signes gastro- intestinaux apparaissent comme les principaux signes cliniques de l'infection, mais la sémiologie peut être plus riche, et différente d'une population à une autre ^(19,20).

Notre série a décrit des patients infectés durant les deux premiers mois de l'épidémie à Alger, leur symptomatologie était dominée par des signes généraux, une toux et une atteinte ORL ; les signes digestifs étaient peu fréquents et la dyspnée plus rare. L'âge moyen de nos patients était plus jeune que celui rapporté par les auteurs tunisiens ⁽²¹⁾ et chinois ⁽¹⁷⁾.

Seuls 43% parmi eux dépassaient 50 ans contre 75% en Tunisie ⁽²¹⁾ et 75% en Chine ⁽²²⁾. Autant d'hommes que de femmes ont été enregistrés dans notre série contrairement à plusieurs autres publications ou la prédominance masculine était nette ^(20,23-25) probablement en rapport avec une prévalence plus élevée des facteurs de risque cardiovasculaires chez l'homme.

En effet, les comorbidités cardio-métaboliques, comme l'hypertension, le diabète et les maladies cardiovasculaires ont touché près de la moitié des patients dans différentes séries publiées ^(16,26) et certains auteurs ont même rapporté que la mortalité était élevée parmi ces patients ⁽²⁷⁾.

Dans notre série, cette prévalence se situait aux alentours de 56%, ne constituant en aucun cas un facteur de mauvais pronostic vu notre faible taux de mortalité. Par ailleurs, la fréquence des pathologies cancéreuses notées chez nos patients (1,9%) se situait au delà de celles rapportées dans les études chinoises (0,5% ⁽²³⁾ et 0,9% ⁽²⁴⁾, mais n'entraînant aucun décès.

L'anomalie biologique la plus fréquente dans les études semble être la lymphopénie ^(17, 28,29), cette dernière a concerné près de la moitié de nos patients ; de même pour le syndrome inflammatoire (plus du tiers de nos patients). Une cytolysé hépatique est constatée chez la moitié des patients dans ces mêmes études, ele n'a concerné que 18% de nos patients.

Le diagnostic positif de l'infection Covid dans la présente étude s'est fait essentiellement grâce à la tomodensitométrie (TDM) thoracique (95% des cas), en objectivant des opacités en verre dépoli et des condensations parenchymateuses ^(10,30).

L'extension des lésions a permis de classer la majorité des patients dans la catégorie formes minimes à modérée (86%), ce qui rejoint le chiffre retrouvé par nos collègues de l'hôpital de Rouïba à l'Est d'Alger (88%) ⁽³¹⁾. Les performances de la TDM sont très variables en fonction des séries avec une sensibilité qui avoisine 90 % une spécificité moyenne inférieure à 50% ⁽³²⁻³⁴⁾. Toutefois, une TDM normale n'exclut pas une infection de type COVID-19, notamment dans les premiers jours de la maladie ⁽³²⁾, ce qui était le cas chez 6% de nos patients.

La RT-PCR, considérée comme l'élément clé dans le diagnostic de la Covid 19 ^(36,37), n'a été pratiquée que chez 55 patients en raison de sa non disponibilité durant les premiers mois de l'épidémie. Elle a été positive dans 63,6% des cas.

L'évolution sous traitement a été favorable chez 99,4% des patients (un seul décès) avec une bonne tolérance de l'association hydroxychloroquine + azithromycine. Ce caractère d'efficacité et d'innocuité a été rapporté dans plusieurs publications et le traitement, ainsi, recommandé par plusieurs institutions^(21,31, 38-40). Cependant, son utilité reste contestée par l'OMS ainsi que par certaines études et méta-analyses^(41,42) suggérant que ce traitement n'est pas efficace contre la Covid-19 et qu'il a été associé à une augmentation de la mortalité, probablement en raison des effets délétères cardiaques de chaque molécule, potentialisés par leur combinaison. Dans notre série, la surveillance régulière des patients traités par l'association hydroxychloroquine + azithromycine, clinique et électrique (ECG tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement) a permis de constater l'innocuité de ces médicaments. Rappelons enfin que l'essai clinique européen DisCoVeRY et l'essai clinique de l'OMS Solidarité internationale ont déjà interrompu les bras de traitement utilisant l'hydroxychloroquine.

Une limitation de cette étude est le nombre important de données manquantes quant au diagnostic virologique (début de l'épidémie en Algérie, situation d'urgence, plateau technique non encore prêt). Notre étude étant observationnelle, de courte durée (deux mois) n'ayant inclus que des formes bénignes de la maladie dans la majorité des cas, rend difficile la comparaison de nos données avec celles des études chinoises et européennes. La constatation d'une évolution quasi-favorable chez nos patients doit être interprétée avec prudence.

V. CONCLUSION

Dans cette série monocentrique de 156 patients pris en charge pendant les deux premiers mois de l'épidémie Covid à Alger, les formes cliniques étaient bénignes chez la majorité des patients et la mortalité minime malgré la fréquence des comorbidités cardio-métaboliques. Cette situation peu alarmante, comparée à celle des autres pays, est probablement expliquée par les mesures drastiques précoces instaurées par les autorités Algériennes, à savoir une distanciation sociale imposée par la fermeture des frontières, la fermeture des écoles, l'interdiction des prières collectives, et de toutes les réunions sociales, culturelles et sportives.

VI. RÉFÉRENCES

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of Clustering Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan City. 2019. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed December 31, 2019
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33
3. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020;395(10228):949-50
4. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Téléchargeable à partir: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (dernière visite le 03 septembre 2020)
5. Carte épidémiologique. <https://web.archive.org/web/20200318221246/http://covid19.sante.gov.dz/carte/> (in Arabic). Archived from the original (<http://covid19.sante.gov.dz/carte/>) on 18 March 2020. Retrieved 25 June 2020.
6. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_synndrome
7. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953-2041
8. Borsini F et al. In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisinin-piperazine combination compared with other antimalarials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):3261-70. doi: 10.1128/AAC.05688-11. Epub 2012 Mar 5.
9. Yan-Rong G, Qing-Dong C, Zhong-Si H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. (2020) 7:11
10. A. Mahsouli, M. Grillo, N. Amini et al. imagerie thoracique du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 360-367
11. Plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus covid -19. <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Plan-de-preparation.pdf>
12. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. Epub 2020/05/07. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
13. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
14. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517-20.
15. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020;0.
16. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>. [published online ahead of print January 29, 2020].
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. [published online ahead of print February 7, 2020].

18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507- 513
19. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groot e TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4). Epub 2020/04/03. doi: 10.3390/jcm9040941.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
21. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med*. 2020;98(4):261-5
22. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. Epub 2020/02/23. doi: 10.1111/all.14238
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. Epub 2020/03/14. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81
26. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223): 514- 523
27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. [published online ahead of print February 24, 2020]
28. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507- 513.
29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497- 506
30. Placais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308-18;
31. A. Ketfi, O. Chabati, S. Chemali et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour Covid-19: données préliminaires. *PAMJ vol 35 (2) :77.15 Jun2020/10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23807*.
32. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26 : 200642. doi: 10.1148/radiol.20200642.
33. Caruso D, Zerunian M, Polici M et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.202001237. Epub ahead of print. PMID: 32243238.
34. Simpson S, Kay FU, Abbata S et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020 Apr 28. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524. Epub ahead of print. PMID: 32324653
35. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. doi: 10.1148/radiol.20200463. Epub ahead of print. PMID: 32077789
36. Binnicker MJ. Emergence of a novel coronavirus disease (COVID-19) and the importance of diagnostic testing: why partnership between clinical laboratories, public health agencies, and industry is essential to control the outbreak. *Clin Chem*. 2020. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa071>. [published online ahead of print March 12, 2020].
37. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3): 2000045
38. Gautret P, Lagier JC, 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*. 2020:105949.
39. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020;14(1):72- 3.
40. Audio transcript of the news briefing held by the State Council of China on February 17, 2020. The National Health Commission of the People's Republic of China. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2faea6e1f.shtml> (accessed February 18, 2020) (in Chinese).
41. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
42. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y : Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>

SYSTÈME DE POMPE À INSULINE MINIMED™ 780G

AVEC BASALE AUTO-RÉGLABLE ET UN NOUVEAU DISPOSITIF
DE CORRECTION AUTOMATIQUE DU DOSAGE

POMPE À INSULINE MINIMED™ 780G

Utilise les informations envoyées par la CGM pour calculer les ajustements et les corrections d'insuline.



Pompe MiniMed™ 780G



GUARDIAN™ SENSOR 3

Le capteur de CGM mesure le taux de glucose toutes les 5 minutes et envoie ces informations à la pompe.

Scannez le code QR pour accéder à la démonstration virtuelle de la MiniMed™ 780G.



CONNECTIVITÉ DU SMARTPHONE PLUS PRATIQUE ET PLUS DE TRANQUILITÉ



APPLICATION MINIMED™ MOBILE

Affiche les informations de la pompe et de CGM sur un smartphone et permet de personnaliser les alertes**. Les patients peuvent facilement consulter leurs données de temps dans la plage pour suivre leurs objectifs**.



APPLICATION CARELINK™ CONNECT

Vos patients peuvent choisir de partager les données de leur diabète en temps réel avec leurs partenaires de soins de santé**. Les partenaires de soins de santé peuvent vérifier des valeurs de glucose sur leur téléphone et recevoir des alertes si les patients atteignent une limite haute ou basse**.

Référez-vous au guide utilisateur du système - Fonctionnalité SmartGuard™. Nécessite certaines interactions de la part de l'utilisateur.

**Le patient doit utiliser l'application MiniMed™ Mobile en activant la fonction de synchronisation de CareLink™.

***Consultez le mode d'emploi de l'application CareLink™ Connect. L'application CareLink™ Connect nécessite une connexion Internet.

Pour plus d'informations, contactez:

Tel: +213 982 40 23 60

E-mail: rs.wecarediabetes@medtronic.com

© 2021 Medtronic.

Tous droits réservés. Medtronic, le logo de Medtronic et Further, Together sont des marques commerciales de Medtronic. Les marques tierces sont des marques commerciales appartenant à leurs propriétaires respectifs. Toutes les autres marques sont des marques commerciales d'une société Medtronic.

Medtronic

Les manifestations digestives de la Covid 19 : étude prospective de 160 patients

Digestive manifestations of covid19: a prospective study of 160 patients

M. Aouadi, A. Mammeri, W. Djafour, I. Khedairia, M. Ammi, D. Tagzout, A. Tebaibia

Service de médecine interne, EPH El Biar.
Faculté de médecine Alger 1, Alger
Adresse mail: aouadi1maroua@gmail.com

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

La pandémie liée au coronavirus 2019 (COVID-19) constitue une menace gravissime pour la santé mondiale. Plusieurs études analysant les caractéristiques cliniques de la COVID-19 se sont principalement focalisées sur les symptômes respiratoires, principal facteur de mauvais pronostic. Peu de données ont été rapportées concernant les manifestations digestives. Notre travail avait pour objectif de déterminer la prévalence des manifestations gastro-intestinales liées à la COVID 19 et de décrire leur évolution.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Etude descriptive prospective monocentrique, réalisée à l'EPH « El Biar » -Alger- au sein du service de médecine interne dédié à la prise en charge de la COVID-19, colligeant 160 dossiers de patients hospitalisés sur une durée allant du 5 avril 2020 au 30 juin 2020. Un questionnaire pré établi a permis d'identifier tous les signes digestifs présentés par les patients. Toutes les données anamnestiques, biologiques, morphologiques ont été recueillies et analysées en utilisant Microsoft Excel 2010 et SPSS V22.

Les patients ont bénéficié d'un traitement à base d'Hydroxychloroquine - Azithromycine et une supplémentation vitaminique. Pour les formes sévères ont été rajoutés: un traitement anticoagulant, une antibiothérapie, des corticoïdes et une oxygénothérapie.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 160 patients ayant un sexe ratio de 0,92 et un âge moyen de 48,87±14,33 ans. Les symptômes digestifs étaient constatés dans 53% des cas (37 hommes et 48 femmes) dominés par une agueusie (57%), une anorexie (49,5%), une diarrhée (47%) et des vomissements (32%). Près de 25% des patients avaient une atteinte hépatique à type de cytolysse modérée à l'admission. Le taux moyen des ASAT était à 26,4 +/- 27,5 UI/L et ALAT à 23,15 +/-26 UI/L, le taux de référence étant entre 0 et 35 UI/L. Parmi ces patients, 65% avaient à la fois des symptômes digestives et respiratoires avec une atteinte TDM évaluée à (< 25% chez 86% des patients, 25-50% chez 11 % des patients ,50-75% chez 3 % des patients) selon la classification visuelle quantitative des lésions. L'apparition de troubles digestifs après introduction du traitement a été constatée chez 17,5 % des patients à type de diarrhée (11 ,8%), nausées et vomissements (5%).

CONCLUSION

Les manifestations gastro-intestinales de la COVID-19 sont fréquentes, qu'elles soient liées à l'agent viral lui-même ou secondaires aux traitements. Leur évolution est favorable dans tous les cas attestant de leur caractère bénin et non spécifique.

MOTS CLÉS : COVID 19 - atteinte digestive

ABSTRACT

INTRODUCTION

The pandemic of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses a serious global health threat. Previous studies on clinical features of COVID-19 are mainly focused on respiratory symptoms which may be the main cause of death. However, limited data are available for digestive manifestations. Our study aimed to analyze the prevalence of gastrointestinal manifestations related to COVID19 and to describe their evolution.

MATERIAL AND METHODS

A single center prospective descriptive study of 160 hospitalized patients between April 5, 2020 to June 30, 2020; carried out at the internal medicine department of the Public Hospital Establishment "El Biar"-Algiers- dedicated to the management of COVID-19 . A pre-established questionnaire enabled the identification of all the digestive symptoms. All the anamnesic, biological and morphological data were collated and analyzed using Microsoft Excel 2010 and SPSS V22.

All patients received hydroxychloroquine, Azithromycin, and vitamin supplementation. For severe forms; anticoagulant treatment has been added, antibiotic therapy, corticosteroids, and oxygen therapy.

RESULTS

We included 160 patients who confirmed as COVID-19 , The male/female ratio was 0,92 , the median age was 48,87±14,33 years .The prevalence rate of digestive symptoms was 53% (37 men and 48 women) dominated by: ageusia (57%), anorexia (49.5%), diarrhea (47%),vomiting (32%). 25,8% of these patients had abnormal liver tests on presentation (AST-ALT reference range: 0-35 units/L) ; The mean rate of AST was (26,4 +/- 27,5) UI/L , of ALT was(23,15 +/- 26)UI/L .

65% of these patients presented with both digestive and respiratory features ; CT visual quantitative evaluation assessed the pulmonary involvement as <25% in 86% of cases, 25-50% in 11% of cases, 50-75% in 3% of cases). The onset of digestive disorders secondary to treatment was observed in 17.5% of patients such us diarrhea (11,8%), nausea and vomiting (5%).

Conclusion: Gastro-intestinal manifestations of COVID-19 are common, whether related to the viral agent itself or secondary to treatment. Their evolution is favorable in all cases attesting to their benign, transitory and non-specific character.

KEYWORDS : COVID19 - digestive symptoms.

I. INTRODUCTION

La COVID-19 ou Coronavirus disease 19 est une maladie infectieuse émergente qui constitue sans aucun doute une crise sanitaire mondiale, et qui a connu depuis son apparition une répartition et une épidémiologie en constante évolution. Le polymorphisme des manifestations cliniques, biologiques, et radiologiques de la maladie rend de la grande difficulté d'une prise en charge précoce et rapide. Si les symptômes respiratoires sont au premier plan et conditionnent le pronostic de la maladie, les symptômes gastro-intestinaux, décrits initialement comme rares, sont rapportés de plus en plus dans les études. Notre travail avait pour objectif de déterminer la prévalence des manifestations digestives liées à la COVID 19 et de décrire leur évolution.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODE

TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude descriptive prospective monocentrique réalisée à l'EPH El Biar au sein du service de médecine interne dédié à la prise en charge de la COVID-19, pendant une durée allant du 5 avril 2020 au 30 juin 2020.

POPULATION D'ÉTUDE

Nous avons inclus dans l'étude 160 patients sur un examen RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) positif et/ou une sérologie (IgM, IgG) positive et/ou une TDM thoracique compatible avec une infection COVID 19. Une fiche d'observation pré établie a permis de recueillir tous les signes digestifs présentés par les patients (agueusie, dysphagie, douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements), de même pour les données anthropométriques, les symptômes extradiigestifs, les données biologiques (hémogramme,VS,CRP, bilan d'hémostase, bilan hépatique et rénal, ionogramme sanguin, LDH et D-dimères), les données de la TDM thoracique et l'ECG.

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement selon le protocole thérapeutique recommandé par le ministère Algérien de la santé ^[1] associant l'hydroxychloroquine (600mg/j pendant 10 jours), Azithromycine (500mg le J1 puis 250mg/j pendant 04jours) et une supplémentation vitaminique. Pour les formes sévères ont été rajoutés: un traitement anticoagulant, une antibiothérapie, des corticoïdes (méthylprédnisolone 80mg/j) et une oxygénothérapie.

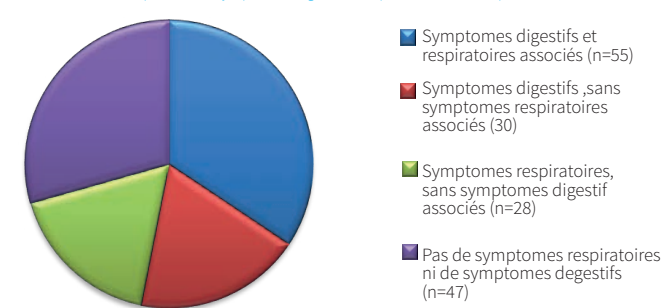
ANALYSE STATISTIQUE

Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes ± écart-types alors que les données qualitatives étaient exprimées par leur fréquences (%).Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur α =5% ou un intervalle de confiance (IC) de 95% en utilisant IBM SPSS V22.

III. RÉSULTATS

Nous avons inclus 160 patients (83 femmes et 77 hommes) ayant un sex-ratio de 0,92 et un âge moyen de 48,87±14,33 ans (15 – 87ans). Les symptômes digestifs étaient constatés dans 53% des cas (37 hommes et 48 femmes), dominés par une agueusie 49 (57%), une anorexie 42 (49,5%), une diarrhée 40 (47%) d'une durée moyenne de (3,73 ±1,5 j), des vomissements 30 (32%) d'une durée moyenne (1,33+/- 1j). A l'admission, nous avons constaté chez 22 patients (25,8%) une cytolysé hépatique modérée avec un taux moyen des ASAT à 26,4±27,5 UI/L et ALAT à 23,15 ±26 UI/L (le taux de référence du laboratoire se situe entre 0 et 35 UI/L). Les symptômes digestifs accompagnaient l'atteinte respiratoire chez 55 (34%) patients et restaient isolés chez 30 (19%) patients. Les atteintes radiologiques à la TDM thoracique (faite chez 128 patients) ont été classées selon la classification quantitative visuelle de la société d'imagerie thoracique (SIT) [2,3] en atteinte <10% (64 patients), entre 10 et 25% (45 patients, entre 25 et 50% (14patients) et entre 50 et 75% (05 patients). Parmi les patients sans symptômes digestifs, 28 (18%) ne présentaient que des symptômes respiratoires et 47 (29%) n'avaient aucun symptôme respiratoire ou digestif comme principale plainte ou comme symptôme d'accompagnement. **figure 1** L'apparition de troubles digestifs après introduction du traitement a été constatée chez 28 patients (17,5 %) à type de diarrhée (19 patients) et nausées et vomissements (9 patients).

FIGURE 1: Fréquence des symptômes digestifs / respiratoires chez les patients COVID19



IV. DISCUSSION

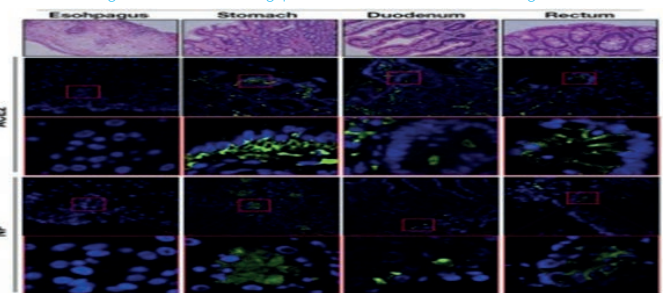
Les symptômes gastro-intestinaux liés au SARS-CoV-2, initialement décrits comme rares [4,5], sont rapportés de plus en plus fréquemment dans les études. A Wuhan, une étude rétrospective initiale a retrouvé des taux de prévalence faibles, notamment pour la diarrhée (2%), le s nausées et les vomissements (1%) [5]. Cependant, avec l'évolution de l'épidémie, jusqu'à 50,5 % (204 patients) ont déclaré avoir des symptômes gastro-intestinaux selon Pan L et al dans la même région [7]. Mao et al [8] ont rapporté les résultats d'une méta-analyse de 35 études, incluant 6686 patients atteints de COVID 19. Dans 29 études (6064 cas), la prévalence des symptômes digestifs était de 15% [IC95% :10-21]. Dans une autre méta-analyse [9] ayant inclus 37 cohortes (Chine ,Corée du sud, Singapour , Etats unis) et un total de 5601 patients, la prévalence des symptômes digestifs a avoisiné 10% avec comme maitre symptôme la diarrhée (10,4%[IC95%: 7,7-13,9] ; la prévalence des symptômes gastro-intestinaux au cours des formes cliniques sévères (16,6% [IC95%:6,6-35,9]) était plus élevée que chez les patients avec atteinte non sévère (11,7% [IC95%:4,1-29,1]). La prévalence des symptômes gastro-intestinaux varie d'une étude à une autre (tableau1) [7-14], et peu de données ont été rapportées en Afrique. Nos résultats rejoignent ces études et montrent que les symptômes les plus fréquents étaient l'agueusie, l'anorexie et la diarrhée qui est habituellement transitoire et d'intensité modérée. Leur évolution était favorable dans tous les cas attestant de leur caractère bénin et non spécifique. Selon la littérature, des données émergentes suggèrent que le mécanisme lié à l'implication du tractus gastro-intestinal dans l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait être expliqué par la médiation des récepteurs cellulaires ACE2 (principal récepteur du SARS-CoV-2) qui sont retrouvés également au niveau du foie et du pancréas [4,6]. Les données d'immunofluorescence rapportées par Xiao et al [12] ont montré que la protéine ACE2 est abondamment exprimée dans les cellules glandulaires des épithéliums gastriques, duodénaux et rectaux, facilitant l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes. La coloration ACE2 était rarement observée dans la muqueuse œsophagienne, probablement parceque l'épithélium œsophagien est principalement composé de cellules squameuses qui expriment moins d'ACE2 que les cellules glandulaires. Des échantillons de tissus de l'estomac, du duodénum et de la muqueuse rectale ont été testés positifs pour l'ARN du SARS-CoV-2. Bien que l'ARN viral ait également été détecté dans le tissu muqueux œsophagien, l'absence de coloration

de la protéine nucléocapside virale indique une faible infection virale de l'épithélium œsophagien (**Figure 2**). Dans certaines études [9,12,16], de l'ARN viral a été détecté dans les selles de patients infectés suggérant que le tractus gastro-intestinal pourrait être un organe cible et une voie de transmission potentielle du virus.

TABLEAU 1 : Les manifestations digestives au cours des différentes études.

Etudes	Signes digestifs (%)	N	Nausées (%)	Vomisse- ments (%)	Diarrhée (%)	Anorexie (%)	Cytolyse (%)
Notre etude	53	160	32	32	47	49,5	25,8
Mao Ren et al. [8]	15	6686	6	6	9	21	19
Rokkas, Theodore [9]	9,8	5601	7,7	7,7	10	—	—
Zhang JJ et al [10]	39,6	140	—	—	—	—	—
Xiao et al [12]	—	73	—	—	35,6	—	—
Wang et al [13]	—	138	10,1	3,6	10,1	—	—
Lijing [14]	50,5	204	—	4	34	79	—
Guan et al. [11]	—	1099	5	5	3,8	—	—
Pan et al [7]	—	204	—	3,9	14,2	40,6	—

FIGURE. 2 : Images de coloration histologique et immunofluorescence des tissus gastro-intestinaux [7]



V. CONCLUSION

Les manifestations gastro-intestinales de la Covid 19 sont fréquentes, qu'elles soient liées à l'agent viral lui-même ou secondaires aux traitements. Leur évolution semble être favorable dans les deux cas attestant de leur caractère bénin et non spécifique. Les rechercher systématiquement va contribuer à améliorer l'état général du patient et éviter les états de déshydratation et de déplétion ionique ; cette dernière ne peut qu'aggraver un trouble du rythme liée à l'infection elle-même ou induit par des médicaments potentiellement cardio-toxiques.

VI. RÉFÉRENCES

- 1-Direction générale de la prévention et de la promotion de la santé, Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. <http://covid19.sante.gov.dz/>
- 2-<https://ebulletin.radiologie.fr/covid19/>
- 3-B. Lodé, C. Jalaber, T. Orcl et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. Journal D'imagerie Diagnostique et Interventionnelle 2020, vol. 3, no. 4, pp. 249–258, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2543343120300774>
- 4-Wang L, Wang Y, Ye D et al. "Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence." International journal of antimicrobial agents vol. 55,6 (2020): 105948. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
- 5-Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- 6-Xu, J., Chu, M., Zhong, F. et al. Digestive symptoms of COVID-19 and expression of ACE2 in digestive tract organs. Cell Death Discov. 6, 76 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41420-020-00307-w>
- 7-Pan L, Mu M, Ren HG, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2020;115:766–773.
- 8-Mao R ,Qiu Y ,He J-S et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID 19: a systematic review and meta-analysis.Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; (published online May 12).
- 9-T. Rokkas. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Annals of gastroenterology vol. 33,4 (2020): 355-365. doi:10.20524/aog.2020.0506
10. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020.
- 11-Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2002032. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
- 12-FXiao, M.Tang X. Zheng et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology vol. 158,6 (2020): 1831-1833.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
- 13-Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- 14-L.Yang et L.Tu Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020. 5. 10.1016/S2468-1253(20)30132-1.
- 15-Mandal A, Konala VM, Adapa S et al. Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Infection and Its Practical Applications. Cureus vol. 12,6 e8750. 21 Jun. 2020, doi:10.7759/cureus.8750
- 16-Stéphane Nahon. Manifestations digestives du COVID-19. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2020;27(5):483-485. doi:10.1684/hpg.2020.1975

Les personnes atteintes de macroglobulinémie de WALDENSTROM sont-elles plus à risque de complications au cours de l'infection COVID 19? A propos de deux observations

N. AitSaid, S. Grine, A. Mammeri, A. Tebaibia

Service de médecine interne, EPH EL BIAR, Alger
Adresse mail: aitsaidnesrine@gmail.com

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

L'infection Covid s'avère plus grave chez les personnes âgées, et celles présentant des comorbidités ou suivies en hématologie pour des pathologies graves justifiant des thérapies immunosuppressives telle la maladie de Waldenström (MW). A travers cet article, nous décrivons le profil clinique et évolutif de deux patients atteints de MW et infectés par le SARS COV2.

OBSERVATION

Nous rapportons les observations cliniques de deux patients atteints de MW et hospitalisés pour la prise en charge d'une infection Covid avec atteinte pulmonaire minime. Le premier était en rémission de son hémopathie et le deuxième sous chimiothérapie. Les deux patients avaient reçu le même traitement, mais à la différence du premier qui a rapidement bien évolué, le second avait aggravé son état et avait nécessité de l'oxygène et une corticothérapie.

CONCLUSION

Le traitement immunosuppresseur semble jouer un rôle important dans l'aggravation clinique des patients Covid et favoriser la survenue de formes cliniques sévères.

MOTS CLÉS : Waldenström, Covid, Immunosuppresseurs

SUMMARY

INTRODUCTION

Covid infection is more serious with the elderly, and those with comorbidities or followed in hematology for serious pathologies justifying immunosuppressive therapies such as Waldenström disease (WD). Through this article, we describe the clinical profile of two patients with WD and infected with SARS COV-2.

OBSERVATION

We report the clinical observations of two patients with WM and hospitalized for the management of a Covid infection with minimal pulmonary involvement. The first was in remission from his hemopathy and the second was on chemotherapy. Both patients had received the same treatment, but unlike the first patient who quickly evolved well, the second worsened her condition and required oxygen and corticosteroid therapy.

CONCLUSION

The immunosuppressive treatment seems to play an important role in the clinical worsening of Covid patients and promote the occurrence of severe forms.

KEYWORDS: Waldenstrom, Covid, immunosuppressive therapy.

INTRODUCTION

La pandémie liée au SARS CoV 2 représente un défi sans précédent pour la communauté médicale. En effet, la Covid 19 se révèle potentiellement dangereuse pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, et notamment pour les maladies hémato-oncologiques tels les lymphomes, les leucémies ou la macroglobulinémie de Waldenström (MW), du fait essentielle- ment des thérapies immunosuppressives [1,2,3]. Pour cette raison, de nouvelles recommandations adaptées au contexte épidémique actuel ont été élaborées afin de limiter le risque de contamination par la Covid 19 [4,5,6] et faciliter leur prise en charge. Nous rapportons les observations cliniques de deux patients atteints de MW pour hospitalisés pour prise en charge d'une infection Covid 19.

OBSERVATION 1

Mr M.L, 48 ans, est suivi pour MW en rémission depuis 4 ans, et hospitalisé pour prise en charge d'une infection Covid. Il a présenté une fièvre à 38°C associée à des céphalées et une légère gêne respiratoire ; l'examen clinique était sans particularités. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire avec une VS accéléré à 60 H1 et une CRP élevée à 96mg.

L'hémogramme retrouvait une lymphopénie à 900/mm3 sans autres cytopénies. Le diagnostic positif était retenu sur un taux d'IgM élevé au test sérologique rapide et une Rt- PCR positive. La TDM thoracique par contre ne retrouvait qu'une atteinte pulmonaire minime (<10%). Le patient a été traité par azithromycine pendant 5 jours, des vitamines et des antipyrétiques. L'évolution était favorable avec l'obtention de l'apyrexie au 4^{ème} jour du traitement et régression progressive du syndrome inflammatoire.

DISCUSSION

En analysant ces données cliniques, nous constatons que les deux malades ne présentaient pas d'autres comorbidités hormis la MW ; leurs symptomatologies cliniques étaient similaires et ils avaient bénéficié de la même prise en charge initiale. Toutefois, l'évolution était différente, marquée chez le deuxième patient par une aggravation, en rapport très probablement avec le traitement immunosuppresseur. Le caractère aggravant de l'immunodépres- sion sur l'évolution de l'infection Covid a été souligné par certains auteurs.

En chine, Liang et al [1] ont constaté la survenue d'événements sévères chez les patients suivis pour cancers notamment hématologiques, d'autant plus qu'ils étaient sous traitement immunosuppresseur. Une autre étude menée par Williamson et al [7] en Angleterre a abouti à des résultats similaires. Kurderer et al [8] n'ont pas constaté de formes plus graves chez les patients avec hémopathie par rapport aux autres cancers.

Du fait de la gravité supposée de l'infection Covid chez les personnes traités pour MW, une adaptation des recommandations pour la prise en charge a été proposée par le groupe

FILO : French Innovative Leukemia Organisation [4] afin de réduire le risque de contracter le virus et la survenue de complications graves (**Encadré n°1**)

Encadré 1 : Prise en charge des patients porteurs d'une macroglobuli- némie de Waldenström pendant l'épidémie Covid-19

Recommandations du FILO.6 Avril 2020

Quand faut-il traiter ?

les critères de mise en route impérative du traitement (CMRIT) :

*Les cytopénies :

- L'anémie avec un taux d'hémoglobine <10g /dl surtout si le pic monoclonal est peu important. Si l'anémie est le seul critère d'initiation du traitement, l'utilisation de l'érythropoïétine peut permettre de différer le recours au traitement de fond.

- La thrombopénie, un taux de plaquettes <80G/L a été retenu comme CMRIT, en prenant en considération la rapidité d'aggravation de la thrombopénie

*Le syndrome tumoral volumineux : un syndrome compressif ou une masse > 10 cm peut être un CMRIT

*L'altération de l'état général surtout en cas de dénutrition

*L'hyperviscosité La présence de la totalité de ces signes est un CMRIT :

• Un pic >30g /l à l'électrophorèse

• Des hémorragies, un oedème papillaire au FO

• Un facteur de Wi l lebrand <50

• La fréquence des épistaxis

Comment traiter lorsqu'il le faut ?

Vu le contexte épidémique actuel et en dehors des situations particulières, beaucoup des approches classiques ne paraissent pas justifiées du fait du risque infectieux, de la lenteur de réponse ou des multiples venues à l'hôpital . Seul l'ibrutinib est indiqué du fait de son effet protecteur prouvé contre les lésions pulmonaires au cours de l'infection Covid [9]

Faut-il interrompre un traitement en cours ?

Une interruption temporaire du traitement est possible, sous surveillance régulière, si une réponse minime a été obtenue afin de restreindre les visites à l'hôpital.

Quelles sont les mesures préventives ?

La prévention, comme pour la population générale, se base essentiellement sur le respect des gestes barrières, le port du masque et l'hygiène régulière des mains. Le recours à l'antibiothérapie est parfois nécessaire.

CONCLUSION

A l'instar des autres maladies hémato-oncologiques, la MW prédispose les personnes atteintes de Covid 19 à des formes cliniques plus sévères si elles sont en situation d'immunodépression.

De nouvelles recommandations tentent d'encadrer la prise en charge de ces patients en insistant sur le respect des mesures préventives qui s'avèrent plus que jamais une obligation.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Liang W ,Guan W ,Chen et al. Cancer patient in SARS-coV2 infection. Lancet-oncol 2020 :335-7
- 2-M Gavillet, N Rufer, F Grandoni et al. L'hématologie au temps du COVID-19. Revue médicale suisse 2020, 16 :823-6
- 3- D El Sharkawi. Royal Mardden Hospital London. Waldenstrom's macroglobulinaemia and COVID-

19 : are people with WM more a risk of complications ? September 2020. www.wmuk.org.uk

4- P.Moral ,E.Durot,E.Toussaint et al. Prise en charge des patients porteurs d'une macroglobulinémie de waldenstrom pendant l'épidémie liée au Covid 19, recommandations du FILO avril 2020.

5-Covid -19 et prise en charge des maladies d'hématologie. Propositions de la Société Française d'Hématologie(SFH), 17mars 2020.www.splf.fr

6- D Talaulikar, Ranjana H, Andrew R et al. Consensus Staetement on the Management of Waldenstrom Macroglobulinemia Patient During the COVID-19 Pandemic ; Hemasphere. 2020 Aug; 4(4): e433

7-E Williason,AJ Waker,K Bhaskaran et al. Factors associated with COVID19 related death. Nature2020 430-436

8-N Kyrderer,T Choueiri, DP Shah et al. Clinical impact of COVID 19 on patients with cancer. Lancet 395(1024) 1907-1918



SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE
DE MÉDECINE INTERNE

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ISSN 139-2335X