ISSN:2716-7879

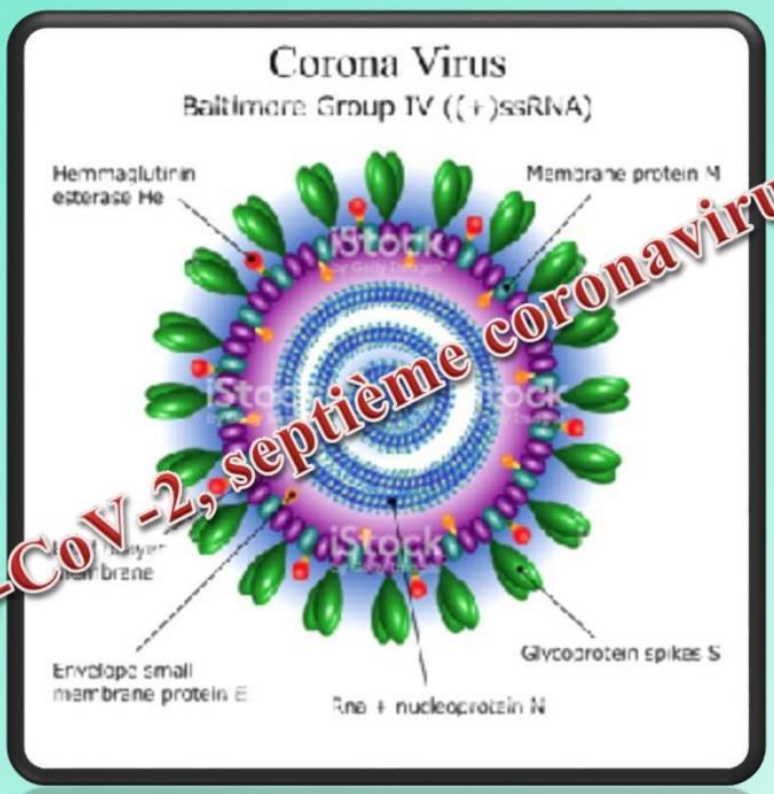
2020

N°02 Juin 2020

REVUE AURASSIENNE DU LABORATOIRE

RAL

Numéro spécial



Le Sars-CoV-2, septième coronavirus humain

REVUE DU LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE MEDICALE – CLCC-BATNA
-TRIMESTRIELLE-

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Professeur A.KASSAH-LAOUAR

REDACTION

Rédactrice en chef
Docteur M.K KHEBRI
Rédactrice en chef adjointe
Docteur N.ACHACHI

COMITE DE REDACTION
MK. Khebri
N. Achachi
H. Zemmouri
N. Benkhelfalah
N. Chaabane
N. Akakba
A. Benbouza
A. Bouali
A. Benharra
S.Benbrahim

COMITE SCIENTIFIQUE
Professeur A.KASSAH-LAOUAR
Professeur Ag.M.BENMEHIDI
Professeur Ag.A.TOBBI
Professeur A.AYACHI
Professeur H.BENBOUZA
Docteur L.LOUCIF
Professeur I. BITAM

R A L

REVUE AURASSIENNE DU LABORATOIRE

Sommaire

Editorial
L'invité du numéro
Les grandes épidémies de l'histoire 3
Crise de la pandémie covid-19 : point de vue 24
Situation de la pandémie Covid-19 Du 12 Avril au 24 Juillet 2020 27
Les bonnes pratiques de travail lors la manipulation des échantillons microbiologiques d'un patient suspect de COVID-19 dans LSB2 29
RT-PCR en temps réel une méthode de diagnostic moléculaire incontournable pour le Covid-19 33
SARS-CoV-2 : recherche des IgM/IgGintérêts et limites 44
SARS-CoV-2 : des mutations ont-elles augmenté sa virulence ? 49
Constatations hématologiques et complications de l'infection par le SARS-CoV 2 53
Les troubles de coagulation associées au covid-19 57
Risques liés à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans traitement du COVID-19 61
Chloroquine et Hydroxychloroquine 65
Approches prophylactiques et préventives de l'infection à SARS-CoV 2 69
Etude in silico comparative entre l'Artemisinine et l'Hydroxychloroquine sur Covid 19 73
Organisation des soins au sein des cliniques d'oncologie durant la période de pandémie au COVID-19 : données et recommandations 79
COVID 19 et cancers digestifs : quelles recommandations ? 82
Troubles neurologiques : les mauvaises surprises liées au COVID-19 88
Prise en charge au bloc opératoire d'un malade suspect ou confirmé COVID-19 91
Biographie 94
L'évènement de la fin de l'année 2019 96
L'art de dire Merci 98
Motscachés 99
Mots croisés 100
AMiCA 102
Poèmes 103
Citations proverbes 104
Instructions aux auteurs 105

La Revue Aurassienne du Laboratoire est publiée trimestriellement par le LCBM du CLCC de Batna.
C'est une revue de formation et d'information du Laboratoire.
La RAL est une propriété du LCBM-CLCC-Batna

Éditorial : Peste, choléra, coronavirus...
Une épidémie surviendrait-elle tous les 100 ans ?

La peste en 1720, le choléra en 1820, la grippe espagnole en 1920… et maintenant en 2020 : le coronavirus. Est-ce une coïncidence ? Ou la Terre serait-elle touchée par une épidémie dévastatrice à intervalles réguliers ? C'est ce que laisse croire une théorie qui se diffuse sur les réseaux sociaux et des sites Internet depuis plusieurs semaines. Alors, une épidémie surviendrait-elle vraiment tous les cent ans. En 1720, il y a eu la dernière pandémie de peste bubonique à grande échelle, également appelée la grande peste de Marseille. Les dossiers montrent que la bactérie a tué environ 100 000 personnes à Marseille. On suppose que la bactérie s'est propagée par des mouches infectées par cette bactérie. Les premiers enregistrements d'une pandémie de choléra ont eu lieu en 1820, qui a eu lieu en Asie, dans les pays de Thaïlande, d'Indonésie et des Philippines. En 1820, plus de 100 000 décès ont été enregistrés en Asie à cause de cette bactérie. La pandémie aurait commencé avec des gens qui ont bu de l'eau des lacs contaminés par cette bactérie. La grippe espagnole a eu lieu il y a 100 ans, à l'époque les gens étaient aux prises avec le virus de la grippe H1N1 qui avait subi une mutation génétique, ce qui le rendait beaucoup plus dangereux que le virus normal. Ce virus a infecté 500 millions de personnes et tué plus de 100 millions de personnes dans le monde, cette pandémie a été la plus meurtrière de l'histoire. Il semble que l'histoire se répète tous les 100 ans, est-ce juste une coïncidence? Aujourd'hui, la Chine est confrontée à une pandémie de grande ampleur, 5 villes chinoises de 11 millions d'habitants sont mises en quarantaine, complètement isolées du reste du monde.

Le SARS-COV-2, le virus auquel la Chine est confrontée, a déjà tué **623 658** personnes jusqu'à présent, malgré les efforts des gouvernements et d'autres institutions pour mettre en quarantaine des villes entières, il semble que le virus ait réussi à se propager au-delà des frontières chinoises

Professeur A.KASSAH-LAOUAR
Directeur de la publication

L'invité du numéro

Docteur Abdeslem Khelalef
SEMEP-Taher-Jijel

.

Docteur, quelle est l'état actuel de l'épidémie dans le monde?

Le monde entier fait face à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie de Covid-19

On recense plus de 13,3 millions de cas dans le monde et plus de 578.000 décès dus au Covid-19. Le nombre de nouveaux cas n'a jamais été aussi élevé et de nouvelles vagues apparaissent dans certains pays qui semblaient avoir endigué l'épidémie

L'OMS alerte sur l'aggravation de l'épidémie dans le monde. Le nombre de nouveaux cas bat des records, essentiellement en Amérique où il explose. L'OMS appelle à "prendre le contrôle" face à l'épidémie. Certains pays ayant contenu la pandémie font face à de nouvelles vagues de contaminations inquiétantes.

Docteur, que pensez-vous de l'épidémie en Algérie?

La situation en Algérie est inquiétante après la hausse de contaminations et de patients en soins intensifs ces derniers jours. Il y a risque de nouvelle propagation de la maladie en cas de non-respect des mesures de protection.

Docteur, quelles sont les mesures à prendre pour limiter la propagation :

- Le renforcement des capacités d'accueils en lits d'isolement et en lits de réanimation
- Elargir le réseau des laboratoires assurant le diagnostic du covid-19
- Le strict respect des mesures barrières par le personnel soignant et par le public
- Le confinement général pour une période allant de 14 jours à 28 jours.
- Interdiction de tout rassemblement quel que soit le motif.

Docteur que pensez-vous de notre nouveau né scientifique, la RAL

C'est une bonne initiative de votre part d'avoir eu le courage d'élaborer cette joyeuse RAL très riches en contenu et bien fait dans sa forme. Je vous souhaite une bonne continuation pour que ctte RAL vivra longtemps.

Encore une fois, je suis très ravi de ce nouveau- né que j'espère qu'il vivra très longtemps comme vous l'avez souligné dans l'éditorial.

LES GRANDES EPIDEMIES ET PANDEMIES DE L'HISTOIRE

Bactério-Virologie-Hygiène-Hospitalière
Revue de la Littérature

Par Professeur A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Faculté de Médecine Batna

Résumé : Les épidémies n'ont pas attendu la mondialisation ni la crise du coronavirus pour s'étendre à l'ensemble du globe. Dès l'Antiquité, les maladies ont décimé des populations entières en l'espace de quelques mois voire quelques jours, déclenchant la terreur des habitants face à un mal inconnu.

Mots clés *: épidémies, mondialisation, crise, coronavirus*

Introduction :

Depuis, l'histoire de la grippe espagnole, surnommée la **"mère de toutes les pandémies",** qui a frappé durant les derniers mois de la Première Guerre mondiale, agite beaucoup les réseaux sociaux. La comparaison avec le coronavirus qui s'étend dans le monde entier s'arrête là. Car ce fléau qui a touché en 1918–1919 entre un tiers et la moitié de la population mondiale, a tué entre 20, 50, voire 100 millions de personnes, selon les estimations. La plus meurtrière des pandémies mondiales de l'Histoire, n'est pas la première d'entre elles. Cette dernière qui remonte, quant à elle, à l'Antiquité, au Ve siècle. On plonge dans l'Histoire.

L'histoire des épidémies est révélatrice des « peurs en Occident ». Parmi les plus grands fléaux qui puissent frapper l'humanité, les **grandes épidémies** de **maladies infectieuses** demeurent une effroyable force meurtrière. Que ce soit l'épidémie de choléra, la peste noire ou encore la grippe espagnole, ces calamités ont fait trembler plus d'une fois des continents entiers.

Antiquité

Les épidémies deviennent possibles à partir de la révolution néolithique (vers 6000 av. J.-C. en Europe), dès que des groupes humains atteignent une taille suffisante, avec des contacts fréquents entre ces différents groupes, d'où l'importance de la sédentarisation et de l'urbanisation liées à l'agriculture et au commerce.

Les grandes épidémies sont d'abord rares, puis plus fréquentes avec les liaisons commerciales ou conflits militaires impliquant un réseau de cités de plus en plus peuplées et connectées à de longues distances. La première « pandémie » décrite est la peste d'Athènes en 428 av. J.-C., rapportée par Thucydide. Pandémie de typhus ou de fièvre typhoïde probable, elle serait venue d'Éthiopie, frappant l'Égypte, la Perse, et la Grèce.

De nombreuses épidémies sont signalées dans la première moitié de l'histoire romaine, notamment par Tite-Live mais elles s'étendent rarement au-delà des villes voisines. Vers le IIe siècle av. J.-C., la conquête romaine entraîne la construction d'un réseau routier en direction du Proche-Orient. De nouvelles épidémies apparaissent en Italie, dont la lèpre. En 65 ap. J.-C., Tacite rapporte une autre maladie - qu'il ne décrit pas - qui, en trois mois, fait 30 000 morts dans la ville de Rome, et s'étend en Gaule et en Germanie.

De grandes épidémies à l'échelle européenne surviennent jusqu'à la fin de l'Empire romain. Les plus connues sont la peste antonine (167-172 ap. J.-C.) ou peste galénique (décrite par Galien) qui serait une variole probable ; la peste de Saint Cyprien (251-256), décrite par Cyprien de Carthage, de nature indéterminé.

Plusieurs épidémies de « pustules » (maladie indéterminée, variole ou charbon selon les auteurs) surviennent au cours du IVe siècle, notamment celle décrite par Ammien Marcelin, lors de guerres perso-romaines.

Vers le Ve siècle, le commerce diminue avec comme corolaire l'absence d'épidémies notables, mais quelques « pestes » peuvent accompagner les grandes invasions. Du VIe au VIIIe siècle deux grandes pandémies frappent l'Europe, l'une de variole, l'autre de peste bubonique ou peste de Justinien (541-767) considérée comme la première pandémie de peste.

La peste d'Athènes (-430 à -426 avant J.C)

La peste d'Athènes, au Ve siècle avant Jésus-Christ, marque le déclin de l'âge d'or athénien

La **peste d'Athènes** est le nom traditionnel sous lequel est désignée une épidémie qui toucha par vagues la Grèce antique de 430 à 426 av. J.-C. Première pandémie documentée de l'histoire, la peste d'Athènes est en réalité probablement due à une fièvre typhoïde. Elle éclata au début de la saison chaude et sèche de 430, s'affaiblit et modéra ses atteintes pendant deux ans, fut endémique en 428 et 427, avec une recrudescence au début de l'hiver 427, pour disparaître dans les derniers mois de l'an 426[1]. Décrite par l'historien Thucydide, lui-même touché par la maladie. On estime qu'un tiers de la ville, soit 200.000 habitants, vont périr lors de cette épidémie qui marquera le début du déclin d'Athènes.

Figure 1. La peste d'Athènes par François Perrier (1594-1649), Musée des Beaux-Arts de Dijon.

La peste Antonine (165-166)

La peste Antonine frappe l'Empire romain à la fin de l'an 165 ou au début de l'an 166

Là encore, cette pandémie n'est pas due à la peste mais à la variole. Elle tient son nom de la dynastie des Antonins, dont est issu l'empereur Marc-Aurèle, et commode qui régnaient alors sur l'empire romain entre 165 et 190. Cette peste fait l'objet de débats quant à sa contribution au déclin de l'Empire romain d'Occident.

La pandémie débute à la fin de l'année 165 en Mésopotamie, durant la guerre contre les Parthes et atteint Rome en moins d'un an. Selon les estimations, elle aurait causé 10 millions de morts entre 166 et 189, affaiblissant considérablement la population.

La peste de justinien

La peste de Justinien affaiblit l'empire romain d'Orient, entre les VIe et VIIIe siècles

La peste de Justinien, dite aussi *pestis inguinaria* ou *pestis glandularia* en latin, est la première pandémie connue de peste (les « pestes » précédentes restent incertaines quant à leur nature exacte). Elle a sévi à partir de 541 jusqu'en 767, dans tout le Bassin méditerranéen, avec un épisode paroxysmique jusqu'en 592. Cette épidémie aurait débuté en Egypte. Suivant les voies de commerce de la Méditerranée, elle a touché les côtes méditerranéennes, dont l'Italie. Elle tua environ 25 à 100 millions de personnes à travers le monde, soit un tiers de la population de l'époque. L'épidémie a causé jusqu'à 10.000 morts par jour. Constantinople aurait perdu, en un été, 40% de sa population.

Figure 2. L'empire byzantin en 550, une décennie après la peste de Justinien, avec les conquêtes de Justinien en vert

La peste noire (1347-1353) :

L'Europe victime de la peste noire au Moyen-Âge, de 1347 à 1353

Après avoir sévi en Chine, la pandémie de peste noire arrive en 1346 en Asie centrale, parmi les troupes mongoles assiégeant le port de Caffa, sur la mer Noire, tenu par des marchands génois. La peste noire est une infection bubonique, c'est-à-dire une bactérie qui se transmet à l'homme via la puce. Elle se manifestant par d'horrible bubons, se propage ensuite à l'Afrique du Nord puis à l'Italie et à la France, où elle arrive par le port de Marseille via des navires génois. On estime que cette épidémie, aussi surnommée «la grande peste», a fait entre 25 et 40 millions de morts en Europe, soit entre un tiers et la moitié de sa population de l'époque.

Figure 3.Médecin de peste durant une épidémie à Rome au XVIIe siècle (gravure de Paul Fürst, 1656) : tunique recouvrant tout le corps, gants, bésicles de protection portées sur un masque en forme de bec, chapeau et baguette. Le surnom « Doctor Schnabel » signifie « Docteur bec »

Figure 4. L'expansion de la pandémie de peste noire en Europe au 14e siècle. © Wikipedia

La fièvre jaune sévit à plusieurs reprises, au XVIIe, XVIIIe et début du XIXe siècle : Le terme "jaune" fait référence à la jaunisse présentée par certains patients.

La fièvre jaune, fièvre amarile, typhus amaril, appelée aussi "vomito negro" ("vomi noir") ou peste américaine, est une maladie hémorragique virale aiguë transmise par des moustiques infectés, est une zoonose due à un flavivirus. C'est une arbovirose des singes de la forêt équatoriale et elle est transmise de singe à singe par divers moustiques du genre *Aedes*. Le terme "jaune" fait référence à la jaunisse présentée par certains patients. Contrairement à l'idée reçue, le mal serait né non pas en Asie (continent qu'il n'a jamais touché), mais dans **les régions tropicales des Amériques** où une grande épidémie touche **le Yucatan au Mexique,** en 1648. La fièvre jaune affectera en grand nombre les Européens, mettent un frein à une colonisation qui aurait pu être encore plus rapide.

D'autres vagues suivront à travers le temps. Ainsi à la fin du XVIIIe siècle, la maladie tue 10% de la population de la ville Philadelphie. En 1821, un bateau parti de Cuba ravage Barcelone, faisant 20.000 morts. Les Français durent souvent faire face à la fièvre jaune qu'ils appelèrent "typhus amaril" quand **ils y furent confrontés en Guyane en 1763**. Les quelques rescapés de l'épidémie se réfugièrent sur les îles du Diable, devenues pour l'occasion les îles du Salut. La fièvre jaune provoqua également un désastre dans le corps expéditionnaire français envoyé en 1802 à Saint-Domingue pour mater le soulèvement des autochtones conduits par Toussaint Louverture.

Selon l'OMS, la fièvre jaune frappe encore à l'heure actuelle, en Amérique du Sud (notamment le Venezuela) et en Afrique subsaharienne (Angola).

La première épidémie connue semble dater de 1648 et eut lieu au Yucan, en étant mentionnée sous le terme de *vomito negro (*vomissements de sang - noir - ou hématémèse. Le virus et son insecte vecteur auraient été introduits aux Amériques par le commerce des esclaves à partir de l'Afrique de l'Ouest.

La fièvre jaune est introduite de façon répétée dans les ports par les navires infestés de moustiques vecteurs jusqu'au début du XXe siècle. Les épidémies les plus marquantes furent :

- 1723, à Lisbonne, première apparition de la fièvre jaune en Europe
- 1793, à Philadelphie, environ 5 000 morts, soit 10 % de la population.
- 1802, parmi les troupes françaises envoyées à Saint-Domingue durant la Révolution haïtienne,
- 1805, un tiers de la population de Gibraltar,
- 1821, à Barcelone, 20 000 morts selon certaines estimations,
- 1878, dans la basse vallée du Mississipi, 13 000 morts.
- 1905, à la Nouvelle-Orléans, dernière épidémie aux États-Unis, 8 399 cas dont 908 décès.
- 1960-1962, en Ethiopie, la plus grande épidémie de fièvre jaune connue, 30 000 morts.
- 1965, au Sénégal (plusieurs milliers de cas causant plusieurs centaines de morts).

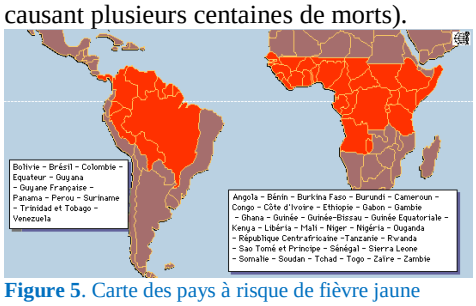


Figure 5. Carte des pays à risque de fièvre jaune

Les grandes épidémies cholériques

La deuxième pandémie de choléra sème la panique en France, en 1832

À partir du XVIIIe siècle, les règlements communaux ou régionaux de santé publique sont traités au niveau gouvernemental. Les politiques sanitaires et la lutte contre les épidémies deviennent l'affaire des états-nations, et d'accords internationaux au XIXe siècle (Conseil sanitaire international fondé à Constantinople en 1838, Conférence internationale de Paris en 1851, pour lutter contre la peste et le choléra).

La collaboration internationale se développe en même temps que la puissance des pandémies. Celle-ci est multipliée par les mutations sociales de la révolution industrielle et les transports modernes utilisant la machine à vapeur.

Sept pandémies de choléra asiatique, venant de l'Inde, se succèdent au XIXe siècle. Les plus violentes frappant l'Europe et l'Amérique du nord, sont les deuxième (1829-1837) et troisième (1840-1860) pandémies. Par exemple, le choléra de 1832 tue plus de 500 000 personnes en Angleterre et 100 000 en France.

Le choléra, dont le lieu d'origine peut être situé au Bengale, n'a cessé de sévir de façon endémique dans le delta du Gange, avec des diffusions plus ou moins étendues au reste de la péninsule indienne.

Durant des siècles, ses expansions périodiques restèrent limitées à l'Asie du Sud-Est. À partir du début du XIXE siècle, les progrès des échanges commerciaux et de la navigation contribuèrent à sa dissémination, à l'est vers la Chine et le Japon, à l'ouest vers l'Afghanistan, l'Iran, la Syrie, l'Égypte et le bassin méditerranéen.

La première pandémie de choléra, extensions vers l'est.

1re pandémie (1817-1824) : elle débute à Calcutta, l'Asie entière fut atteinte et l'épidémie s'étendit – première pandémie – jusqu'à la côte orientale de l'Afrique. Tout l'Extrême-Orient, ainsi que l'Afrique orientale. Les frontières de l'Europe furent atteintes pour la première fois en 1823 à partir de l'Asie Mineure.

- **2ème pandémie** (1829-1837) : elle repart du Bengale jusqu'à la Perse et la mer Caspienne, la Russie, l'Allemagne, l'Angleterre, la France et finalement l'Europe dans son ensemble totalisèrent plus d'un million de victimes jusqu'en 1837. Dans le même temps, elle se propage à partir de la Mecque vers l'Egypte puis l'Europe (Paris et Londres en 1832), et enfin l'Amérique du Nord, et l'Amérique centrale (Cuba, Mexique) et l'Australie.

La deuxième pandémie de choléra sème la panique en France, en 1832

Partout il répand la désolation et la mort

Vers 1826, le choléra-morbus fait son apparition en Inde, gagne Moscou et la Russie en 1830, y provoquant des émeutes, et de là la Pologne et la Finlande. Ce mal meurtrier et jusque-là inconnu, atteint Berlin en 1831, les îles Britanniques en février 1832 (provoquant également des émeutes) et **la France en mars de la même année**, semant la panique. À Paris, le premier cas de choléra est attesté le 26 mars 1832,En six mois, l'épidémie de choléra fera plus de 100.000 morts, au premier rang desquels Casimir Périer, le vigilant ministre de l'Intérieur qui avait pris des dispositions de prévention dès la fin 1830

- **3è pandémie** (1840-1860) : Elle repart de l'Inde, avec les troupes britanniques en Afghanistan et en Chine. A l'ouest elle touche le bassin méditerranéen de 1846-1860, le Maghreb (en particulier l'Algérie) puis l'Europe. Elle se produisit en deux vagues et fit plus d'un million de morts en Russie. Elle touche l'Amérique du Nord, y compris la Californie.
- **4e pandémie** (1863-1875) : elle toucha de nouveau l'Europe du Nord, la **Belgique** en 1866, puis la **France**, **l'Afrique** du **Nord**, le Sénégal. La Mecque et l'Amérique du Sud (Argentine).
- **5e pandémie** (1881-1896) :C'est à l'occasion de la **cinquième** vague, qui frappa l'Égypte, une fois encore, en 1883, que Robert Koch découvrit le germe responsable : *Vibriocholerae.* Une prophylaxie rationnelle put alors voir le jour. Elle n'empêcha pas la Russie et l'Europe centrale d'être atteintes à nouveau de 1892 à 1896 et même, plus tardivement, en 1902, en 1908, puis lors de la guerre des Balkans et lors de la Première Guerre mondiale (sixième pandémie, 1899-1922).
- **6e pandémie** (1899-1923) : à partir de l'Asie, l'épidémie se répand en Russie et de là en Europe centrale et occidentale, mais elle n'atteint pas les Amériques.

Les six premières pandémies présentent des caractéristiques communes : elles sont toutes causées par le *vibriocholeræ* décrit par Koch en 1884, et leur origine est au Bngale.

En 1937, puis en 1957, on constate de petites épidémies en Indonésie (iles de Célèbes) dues à une souche particulière dite *El Tor* découverte en 1905, jusqu'alors considérée comme bénigne.

- **7è pandémie** (1961-1991) : due à la souche *El Tor*, la 7e pandémie, part de l'Indonésie en 1961, envahit l'Asie (1962), puis le Moyen-Orient et menace l'Europe (1965), et s'étend ensuite en 1970 au continent africain. En quelques années, la nouvelle souche a remplacé la souche classique. *El Tor* est moins virulente mais plus apte à survivre dans l'environnement et sa diffusion mondiale emprunte probablement les voyages aériens. En 1991 elle touche l'Amérique latine, principalement le Pérou.

C'est en Afrique, où le choléra sévit désormais de façon endémique, que la situation est la plus préoccupante aujourd'hui. L'Afrique a remplacé l'Asie comme pourvoyeur de choléra dans le monde. Une importante épidémie a touché l'Afrique de l'Est (Kenya, Tanzanie, puis Madagascar en passant par l'Union des Comores) en 1998-1999.

Depuis 1992, un nouveau variant, dérivé de *El Tor*, est apparu au Bangladesh et en Inde, il s'agit de *V. cholerœ* O139 qui donne des formes plus sévères, faisant craindre une 8e pandémie. Mais ce nouveau variant est resté cantonné en Asie.

En 2010, une épidémie de choléra touche Haïti

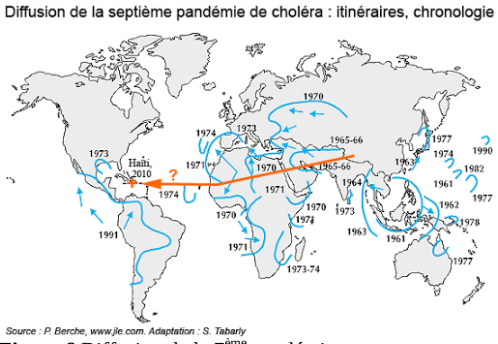


Figure 6. Diffusion de la 7ème pandémie

La grippe espagnole fait des ravages, à la fin de la Première Guerre mondiale, en 1918

« La pandémie la plus sévère de l'histoire fut la grippe espagnole de 1918. Elle dura 2 ans, en 3 vagues de contamination avec 500 millions de personnes infectées et totalisant 50 millions de décès. et peut-être jusqu'à 100 millions selon certaines réévaluations récentes, soit 2,5 à 5 % de la population mondiale. *La plupart des décès est parvenue durant la 2e vague de contamination.*

La pandémie **grippale de 1918**, dite « **grippe espagnole** », est due à une souche (**H1N1**) particulièrement virulente et contagieuse qui s'est répandue de 1918 à 1919. Elle prit le nom de « grippe espagnole » car l'Espagne – non impliquée dans la **Première Guerre mondiale** – fut le seul pays à publier librement les informations relatives à cette épidémie.

Elle se caractérisa donc par une mortalité 10 à 30 fois plus forte que la grippe saisonnière, avec un taux de létalité entre 2 et 5 %. En l'absence d'antibiotiques, la maladie causait souvent la mort au bout de dix jours de symptômes douloureux, sur des individus épuisés et affaiblis.

Le patient zéro

Le premier cas est officiellement enregistré le 4 mars 1918 dans le **camp militaire de Funston** (en) dépendant de **Fort Riley**au**Kansas**. Le patient zéro aurait été un certain Albert Gitchell, un fermier appelé sous les drapeaux, contaminé par l'un de ses oiseaux, lui-même contaminé par un oiseau sauvage.

Septembre 1918 : l'épidémie américaine devient mortelle

C'est aux États-Unis, dans la région de Boston, un 14 septembre, que les premiers cas mortels d'une grippe sont signalés.

À compter de cette date, cette vague virale, se caractérise par une mortalité 10 à 30 fois plus élevée que les épidémies grippales habituelles, soit un taux de mortalité moyen situé entre 2,5 et 3 % des grippés.

Parmi les victimes célèbres de la terrible maladie, le président américain Woodrow Wilson, le poète français Guillaume Apollinaire et l'écrivain français Edmond Rostand, l'artiste autrichien Egon Scheile ou encore l'économiste et sociologue allemand Marx Weber. Et le grand-père de l'actuel président américain, Donald Trump.

Octobre 1918 : l'épidémie devient pandémie

Les Etats-Unis sont brutalement submergés par cette épidémie nouvelle. Plusieurs villes américaines sont paralysées, les citoyens refusent d'aller travailler. Les médecins sont désemparés, sans aucune information ou aide possible, une infirmière sur quatre meurt. Avec son arrivée en Europe, ce virus devint international.

Vers le 15 octobre, l'épidémie atteint, en France, puis en Angleterre, son apogée. Avec une à deux semaines de décalage, l'ensemble des pays limitrophes à la France comptent leurs premiers morts. Puis de là, l'Afrique, l'Amérique, les Indes et la Chine, ainsi que l'Océanie sont touchés à leur tour. Les marins transportent vers ces terres alors encore épargnées une épidémie qui, de fait, devient alors pandémie.

Après deux mois d'accalmie, de décembre 1918 à janvier 1919, l'année 1919 voit étrangement une recrudescence importante du nombre de cas. Mais cette fois-ci, cette troisième « vague » est toutefois moins grave.

Différentes mutations

Le virus est à l'origine de trois vagues principales :

- « **virus père** », souche inconnue : virus de grippe source, à forte contagiosité mais à virulence normale (mortalité de 0,1 %) qui, par mutation, donna le virus de la grippe espagnole. Identifié en février 1918 par le médecin généraliste Loring Miner.
- « **virus de la grippe espagnole** », souche H1N1 se révélant être de même origine que le « **virus père** » qui a muté, les personnes atteintes lors de la première vague sont en effet immunisées lors de la deuxième : virus à forte virulence apparemment apparu aux Etats-Unis; cette appellation inclut généralement aussi son « **virus père** ». Cette fois, la maladie est plus létale (mortalité de 2 à 4 %) sévit en deux vagues meurtrières, l'une de mi-septembre à décembre 1918, l'autre de février à mai 1919. Tous les continents et toutes les populations ont été gravement touchés.

Origine du virus

- Les chercheurs américains ont d'ailleurs publié en octobre 2005, dans les revues *Science* et *Nature*, une étude sur un virus de la grippe espagnole reconstitué (à partir d'un prélèvement de poumon d'une femme décédée lors de la pandémie de 1918 en Alaska et enterrée dans le pergélisol), qui tend à montrer que son origine était aviaire.
- **Vagues de contamination.**
- Concernant les vagues de contamination, la grippe espagnole s'est effectivement

manifestée en trois phases. La première s'est déroulée entre mars et juillet 1918, avec de nombreux malades mais peu de décès.

- *« A ce moment-là, l'épidémie est prise à la légère. La vague passe relativement inaperçue puisque le pays est focalisé sur la guerre. »*
- *« La population supportait tellement mal la quarantaine et les mesures de distanciation sociale que, lorsque le premier déconfinement eut lieu, la population s'est mise à se réjouir dans les rues, en abandonnant toutes précautions. Dans les semaines qui ont suivi, la 2e vague de contamination arriva, avec des dizaines de millions de décès »*
- La première vague de grippe espagnole, au printemps 1918, fut assez peu virulente
- A partir du mois d'août, sans que l'on sache avec certitude pourquoi, l'épidémie connaît une deuxième vague, plus mortelle. Elle atteint son pic en octobre.
- Cette seconde vague, à l'automne suivant, à la suite d'une probable mutation, s'avéra bien plus agressive, notamment, contre les jeunes adultes âgés de 25 à 29 ans (les victimes traditionnelles de la grippe étant les bébés et les personnes âgées). «Le virus de la grippe espagnole, que l'on est parvenu à resynthétiser en laboratoire pour les tester sur les singes, était 10 000 fois plus virulent que la souche H1N1 qui circulait en 2005», précise Patrick Berche, professeur de microbiologie à l'hôpital Necker (Paris).
- La troisième phase s'étend de février à mai 1919. Mais tous les pays n'ont pas été frappés par trois vagues de contamination. Ce fut le cas pour l'Europe et l'Amérique du Nord, mais pas en Australie, par exemple. De plus, les données parcellaires de plusieurs Etats ne permettent pas de généraliser cette évolution de la grippe espagnole au reste du monde.

La grippe asiatique : le H2N2 débarque en juin 1956

Apparue en 1956 en Chine, la grippe asiatique - A(H2N2)- s'était répandue dans le monde au cours des deux années suivantes, entraînant un bilan humain extrêmement lourd. Touchés à partir de 1957, les Etats-Unis avaient vu leur économie fléchir significativement, mais brièvement.

La grippe asiatique est une pandémie de grippe A (H2N2) qui a duré de 1956 à 1958. Selon les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, la pandémie aurait tué 1,1 million de personnes, alors que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avance 1-4 millions de personnes.

Identifiée pour la première fois dans la province du Guizhou en Chine, la **grippe asiatique** s'est répandue un peu partout dans le monde.

Les États-Unis furent l'un des pays les plus touchés avec 69 800 de morts.

C'est la première pandémie de grippe à être suivie en temps réel par des laboratoires de virologie.

Cette souche a ensuite évolué en H3N2 antigénique, entraînant une autre pandémie de 1968 à 1969, la **grippe de Hong Kong**, tuant environ **1 million de personnes**.

Parti de Chine en février (1957) - d'où son nom -, le virus mortel parcourt alors Singapour (Février 1957), Hong Kong (Avril 1957), Taiwan, et Bornéo, atteint ensuite l'Australie et l'Amérique du Nord (juin 1957) avant de frapper l'Europe au début de l'été, en même temps que l'Afrique et l'Amérique. *"La propagation a beau être moins rapide que celle du H1N1 aujourd'hui, elle se fait très vite : il faut six mois au virus pour boucler son tour du monde*", L'été, peu propice au développement des virus grippaux, se passe sereinement. Mais les choses s'emballent à la rentrée.

Durant l'hiver 1957-1958, ce changement de garde-robe aura fait 9 millions de malades et 100.000 morts en France. Il faudra attendre près de dix ans et la seconde pandémie grippale mondiale de l'ère moderne pour que ce virus H2N2 soit supplanté par un troisième, le H3N2.

Cette expérience pandémique permet aux scientifiques de tirer des conclusions sur l'immunité collective : ils observent qu'au bout de trois ans, et bien que le virus A (H2N2) continue à circuler jusqu'en 1968, une immunité collective apparaît acquise par la population, du fait de l'augmentation du niveau d'anticorps, ce qui entraîne une diminution des cas. Autre conclusion : il est très utile d'établir un réseau de surveillance fondé sur les travaux des laboratoires et des scientifiques experts. L'OMS a alors étendu son réseaude surveillance à toute la planète. Aujourd'hui, après 65 ans d'existence, ce réseau comporte 143 centres nationaux de surveillance de la grippe reconnus par l'OMS.

La grippe de Hong-Kong déferle autour du monde de 1968 à 1970

La «grippe de Hong-Kong» alias «grippe de 68» est pourtant la plus récente des pandémies grippales. Troisième du XXe siècle après la «grippe espagnole» (20 à 40 millions de morts en 1918-1920) et la «grippe asiatique» (2-4 millions de morts en 1957), elle a fait le tour du monde entre l'été 1968 et le printemps 1970, tuant environ un million de personnes, selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

C'est une évolution de la souche de la grippe asiatique, apparue dix ans plus tôt, en H3N2

antigénique qui est à l'origine de la grippe de Hong Kong. C'est une **souche réassortie H3N2** du virus H2N2 de la grippe A.

La grippe de Hong Kong serait apparue en **Chine centrale en février 1968** avant, comme son nom l'indique, de **frapper particulièrement Hong Kong en juillet 1968** où **elle touche un demi-million d'habitants soit 15% de la population Hong-Kongaise**, selon un rapport de l'OMS. En août 1968, 500 000 personnes y sont infectées.

Ensuite, "*elle atteint Singapour début août, puis toujours en août, la Malaisie, la République du Vietnam, les Philippines et Taiwan (Chine). En septembre, l'infection gagne Madras, Bombay, la Thaïlande et quelques régions d'Australie; elle atteint aussi l'Iran, probablement par l'intermédiaire des Congrès internationaux de Médecine Tropicale et du Paludisme*", liste l'OMS. **Importée par des Marines revenant du Vietnam** et à cause de la multiplication très rapide des transports aériens, elle se propage ensuite vers les Etats-Unis où **elle décime 50 000 personnes en seulement trois mois**. Puis, sa progression ralentit pour toucher l'hémisphère Nord durant l'hiver 1968-1969. Puis, elle est présente en Europe jusqu'à l'hiver 1969. En France, le virus est isolé à la fin de l'hiver 1968-1969, mais « sans se montrer dangereux »[1]. •

Les pandémies du XXe siècle sont souvent associées à l'émergence d'un nouveau sous-type de virus de grippe A, **à partir de réservoirs animaux**, auxquels **la population n'est pas encore immunisée**.

En France, l'épidémie arrive en deux vagues :

- **La première à la fin de l'hiver 1968-1969 :** le virus fait des victimes mais ne semble pas se montrer particulièrement meurtrier.
- **La deuxième, entre décembre 1969 et janvier 1970 :** l'épidémie est cette fois bien plus sévère et cause près de 40 000 décès, dont 17 000 directement imputables à la grippe.

Après la pause de l'été 1969, l'épidémie de l'hiver (décembre 1969-janvier 1970) est très sévère en France avec 17 000 décès directs (déclarés comme dus à la grippe), et un excédent de mortalité de plus de 40 000[1]. L'Allemagne de l'Ouest a également le même excédent de mortalité.

À l'échelle mondiale, le bilan de la pandémie est d'environ un million de morts entre l'été 1968 et le printemps 1970, selon les estimations de l'OMS. Il s'agit de la troisième pandémie du XXè siècle après la grippe espagnole (20 à 40 millions de morts en 1918-1920) et la grippe asiatique (2 millions de morts en 1957).

Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA)

Apparu dans les années 1920–1950 en Afrique, le sida est devenu une pandémie depuis les années 80

Avec ses 3 millions de morts annuels, le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est une pandémie mondiale silencieuse, qui a déjà tué plus de 36 millions de personnes. Le VIH est, selon l'OMS, l'une des maladies infectieuses **« les plus complexes, les plus éprouvantes et sans doute les plus dévastatrices »** que l'humanité ait eue à combattre.

La pandémie du sida a débuté à **Kinshasa**, capitale de la République démocratique du Congo, entre les 1920 et 1950, suite à une combinaison de facteurs, dont l'urbanisation rapide, la construction des chemins de fer en République démocratique du Congo (alors le Congo belge) ainsi que des changements dans le commerce du sexe avant de se propager dans le monde en pleine mutation.

Les virologues savaient déjà que ce **rétrovirus a été transmis des singes à l'homme** au moins à treize reprises, mais qu'une seule de ces transmissions est responsable de la pandémie humaine qui a entraîné près de 75 millions d'infections à ce jour, la plus grande partie en Afrique subsaharienne. Il reste encore sans traitement préventif et a fait plus de 36 millions de victimes.

Chronologie

1981: première alerte

- Le 5 juin 1981, l'organisme américain de surveillance et prévention des maladies CDC signale une forme rare de pneumonie chez des jeunes homosexuels californiens. C'est la première alerte sur le SIDA. On ignore alors tout de cette maladie qui n'a pas encore de nom.
- CDC rapporte ensuite les mêmes " infections opportunistes" chez des utilisateurs de drogues injectables (fin 1981), des hémophiles ayant recours à des transfusions sanguines (mi-1982), des Haïtiens résidents aux Etats-Unis (mi-1982). On parle de maladie des 4H (homosexuels, héroïnomanes, hémophiles et Haïtiens).
- Le terme "aids" ("acquired immune deficiency syndrome") apparait en 1982. En français: "sida", pour syndrome d'immunodéficience acquise.

1983: découverte du virus

- En janvier 1983, à l'Institut Pasteur à Paris, les chercheurs Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann, sous la direction de Luc Montagnier, isolent un nouveau virus qu'ils baptisent LAV et qui "pourrait être impliqué" dans le sida.
- Le 23 avril 1984, la secrétaire d'État américaine à la Santé Margaret Heckler

annonce que le spécialiste américain des rétrovirus Robert Gallo a trouvé la cause "probable" du sida, un rétrovirus baptisé HTLV-III.

- LAV et HTLV-III s'avèrent ensuite être le même virus. Il sera baptisé en mai 1986 virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH.

1987: AZT et accord

- Le 20 mars 1987, le premier traitement antirétroviral AZT (zidovudine) est autorisé aux États-Unis. Le traitement est coûteux et les effets secondaires nombreux.
- Le 31 mars, un accord est signé entre la France et les Etats-Unis pour mettre fin au contentieux sur l'antériorité de la découverte du VIH. En 1986 le prestigieux prix américain Lasker avait distingué Montagnier pour "sa découverte" du virus du sida.
- **1988: première journée mondiale**
- Le 1er décembre 1988 est célébrée pour la première fois la Journée mondiale du sida sous l'égide de l'OMS. En juin 1989, on estime à plus de 150 000 les cas de sida dans le monde.

Début 90: les étoiles tombent

- L'acteur américain Rock Hudson avait été la première victime célèbre du sida en octobre 1985. Au début des années 90, plusieurs étoiles tombent: le chanteur britannique Freddie Mercury meurt du sida en novembre 1991, le danseur-chorégraphe russe Rudolf Noureev en janvier 1993.
- En 1994, le sida devient la première cause de décès parmi les Américains de 25 à 44 ans.

1995-96: début des trithérapies

- En 1995-96, l'arrivée de deux nouvelles classes de médicaments marque un tournant dans la lutte contre le sida: les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse.
- C'est le début des combinaisons de différents antirétroviraux: les trithérapies qui se révèlent très efficaces. En 1996 aux États-Unis, pour la première fois depuis le début de l'épidémie, le nombre des personnes mortes du sida décline.

1999: 50 millions

- Un rapport de l'OMS et d'Onusida publié en novembre 1999 évalue à 50 millions les personnes infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie. 16 millions en sont mortes. L'Afrique est le premier continent touché avec 12,2 millions de séropositifs.

2001: médicaments génériques

- Après un accord signé en 2000 par Onusida et cinq grands laboratoires pour distribuer à prix abordables des traitements dans les pays pauvres, un compromis est signé le 13 novembre 2001 à l'OMC pour permettre aux pays en développement de fabriquer des médicaments génériques.

2008: prix Nobel

- Le 6 octobre 2008, le prix Nobel de médecine est attribué à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier pour la découverte du VIH.

2012: traitement préventif

- Le 16 juillet 2012, pour la première fois un traitement préventif, le cocktail antirétroviral Truvada est autorisé aux Etats-Unis, afin de protéger des personnes saines risquant une contamination

Aux origines de la pandémie du sida

Le virus, transmis à l'homme par des singes et responsable de 36 millions de morts, est apparu en 1920 à Kinshasa.

Comment le virus a quitté son berceau près de Kinshasa

- Comprendre comment le VIH est sorti de la forêt africaine dès 1920 aidera à combattre les virus émergents.
- Le premier cas de sida ne date pas de 1981. «Les biologistes moléculaires sont formels, vingt ans avant le cas zéro en Occident, il y avait déjà une épidémie en Afrique centrale», explique Martine Peeters, virologue et directrice de l'Institut de recherche et développement **de 36 millions de morts, est apparu en 1920 à Kinshasa.**

Un virus venu du singe

- La théorie la mieux documentée sur l'origine du VIH est celle de la mutation d'un virus d'origine simienne, le SIV, après sa transmission à l'homme (possiblement par consommation de viande de singe contaminée ou morsure par l'animal).
- Cette théorie est étayée par des travaux récents montrant l'existence d'un lien génétique entre le VIH-1 groupe M et le rétrovirus simien SIVcpz hébergé par le chimpanzé, ainsi qu'entre le VIH-1 groupe O et le rétrovirus SIVgor hébergé par le gorille (voir Module 2 pour la classification en groupes du VIH-1).

Où, quand et comment est-il apparu ?

Où ?

Au Cameroun dans la région des parcs du sud-est, tout près de la frontière avec le Congo, la RDC et la République Centrafricaine.

Quand ?

D'après des modèles statistiques réalisés par des chercheurs en génétique et en biologie moléculaire (analyses phylogénétiques) et des modèles mathématiques de chronobiologie, tentent à prouver

que les premiers cas d'infections HIV remonteraient un peu avant 1900, mais l'infection se limitait à cette région.

Comment ?

- Le singe "vert" (*Cercopithecusaethiops*) est asymptomatique et naturel au VIH-1 (infecté sans développer de maladie) et a contaminé le chimpanzé lors de multiples épisodes de transmissions inter-espèces. Des combats entres singes ont probablement eu lieu pour des raisons de territoire ou autres. Des chimpanzés sédentaires, ont été infectés par le VIH et ont développé le sida comme l'être humain. Il faut savoir que dans certains cas, lors d'un changement d'espèce, un virus peut devenir pathogène (dangereux) pour le nouvel hôte (ex: le virus d'Ebola). C'est ce que l'on appelle le "franchissement de la barrière d'espèces".
    - Le passage à l'homme :
      Très probablement, des chasseurs se sont blessés en découpant des chimpanzés infectés dont ils se nourrissent (viande de brousse), puis ont contaminés leurs familles...
      Le Congo belge se développait et commence à attirer les populations frontalières. Lentement des membres infectés quittent la forêt, se déplacent par la rivière Ngokole, puis le fleuve "Sangha" (Sangha River) affluent du fleuve Congo et arrivent à Léopoldville (Kinshasa), à 750 km plus au sud, pour trouver du travail et de meilleures conditions de vie. Aujourd'hui encore, le risque d'attraper de nouvelles anthropozoonoses (infections de virus HIV mutés) par la chasse et la consommation de « viande de brousse » de singe est réel.
- LE RÔLE DU CHEMIN DE FER : 511 kilomètres de rails moyens de propagation

Puis, des années 1920 aux années 1950, l'urbanisation et les transports, en particulier ferroviaires, ont pris leur essor, en lien notamment avec l'industrie minière. Kinshasa devenait alors une plaque tournante. Avec les moyens de la médecine coloniale du début du siècle, un jeune médecin français en poste au Moyen Congo français en 1931, le Dr Léon Pales, a bien multiplié les autopsies pour comprendre de quoi mouraient en nombre (17.000 morts entre 1921 et 1934) les ouvriers du chemin de fer en construction pour relier Brazzaville au port de Pointe-Noire, 511 km à travers les forêts hostiles du Mayombe. Il n'avait rien trouvé, du moins aucun des pathogènes habituels.

En 1937, l'ancêtre du VIH-1 pandémique a commencé à être retrouvé à Brazzaville, la capitale de l'ancienne. Empruntée par plus de trois cent mille personnes par an en 1922, la ligne de chemin de fer, traversant d'ouest vers le sud-est le pays, en transportait plus d'un million en 1948. Au cours de la décennie suivante, c'est par la voie fluviale que le virus gagne Bwamanda et Kisangani, dans le nord-est du pays.

UN VIRUS QUI GAGNE LA PLANÈTE

Selon toute vraisemblance, la chasse et la consommation des chimpanzés porteurs du *SIVcpz* dans ces régions isolées n'ont pas permis la diffusion du virus lors de la première moitié du XXe siècle. Mais l'urbanisation intense de Léopoldville (Kinshasa), puis l'amélioration des moyens de transport, dont la ligne de chemin de fer Congo-Brazzaville, ont constitué les conditions idéales pour que démarre l'épidémie en Afrique. À partir de Kinshasa. La grande diversité des souches présentes à Pointe-Noire, Kinshasa et plus largement au Congo confirme qu'il s'agit bien du berceau de l'épidémie de sida.

Rétrospectivement, on sait que l'épidémie aurait pu commencer plus tôt en Europe. Notamment à partir d'un marin norvégien sans doute contaminé en 1961-1962 lors d'une escale à Pointe-Noire, et mort en Norvège, du sida, en 1976. Mais pour que l'Occident soit à son tour touché, il va falloir un élément supplémentaire: Haïti

La présence d'Haïtiens venus travailler au Congo-Kinshasa, qui venait d'accéder à l'indépendance en 1960, explique que certains d'entre eux aient importé le virus dans leur pays à leur retour, aux environs de 1964. A partir de là, le virus a gagné les Etats-Unis, tandis que dans le même temps, il se propageait à d'autres pays d'Afrique subsaharienne. La suite est connue. Le virus a infecté 75 millions d'individus à travers le monde et a causé la mort de 36 millions de personnes.

COVID-19 –SARS-COV-2

Point de situation COVID-19 dans le monde (21 mai 2020)

Depuis son apparition en décembre 2019 à Wuhan en Chine, l'**épidémie de coronavirus** a contaminé **5 millions de personnes** dans le monde et a tué plus de **328 000 personnes**

Histoire : le constat

Le 31 décembre 2019, 27 cas de pneumonie d'étiologie inconnue, dont 7 cas graves, ont été rapportés par les autorités sanitaires chinoises ; tous ces cas ayant comme lien commun le marché de Wuhan en Chine du Sud (un marché de poissons et d'animaux vivants vendant différentes espèces animales). Les cas ont montré des symptômes respiratoires tels que fièvre, dyspnée et il a été rapporté des aspects radiologiques compatibles avec des lésions d'infiltration pulmonaire bilatérales.

Les autorités sanitaires ont fermé le marché dès le 1er janvier 2020 et instauré l'isolement des cas suspects et les mesures d'hygiène adéquates. Le 5 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un article sur cette flambée

épidémique résumant les informations disponibles au 3 janvier 2020 (https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/).
Le 6 janvier 2020, le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) aux États-Unis ont publié des informations concernant ces cas et émis des recommandations pour les voyageurs et les cliniciens notamment concernant les patients admis pour des soins hospitaliers et les précautions de contact et d'isolement associées au précautions standards.

(https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/watch/pneumonia-china et https://emergency.cdc.gov/han/HAN00424.asp?deliveryName=USCDC_511-DM16877)
Les premières analyses effectuées par les chercheurs du CDC chinois montrent qu'il s'agirait d'un nouveau coronavirus appartenant au genre *Betacoronavirus*, genre où l'on trouve également le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) et le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV, *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*).

Chronologie de l'épidémie du COVID-19?

- Le 31 décembre 2019, le bureau régional de l'OMS Chine a identifié dans la ville de Wuhan une cause inconnue de pneumonie. Au 3 janvier 2020, 44 personnes ont été identifiés avec cette même pathologie.
- Le 11-12 janvier, l'OMS a appris que le point commun de cette épidémie est l'exposition aux produits de la mer sur un marché à Wuhan
- Ce 12 janvier, la Chine a séquencé le génome de ce virus. La Chine a installé des contrôles de température à l'aéroport et dans les stations de train.
- Le lendemain, la Thaïlande a identifié le 1er cas hors Chine.
- Le 15 janvier, le Japon a également identifié un malade atteint de ce nouveau coronavirus et le 20 janvier 2020 en Corée du Sud.
- Au 20 janvier, 282 cas confirmés ont été recensée. Sur les 278 cas chinois, 12 sont dans des conditions critiques et 6 sont décédés.
- Le 21 janvier, la Corée du Sud est passée de l'Alerte nationale Bleu (niveau 1) à Jaune (2/4)
- Au 23 janvier, 25% des malades chinois sont classifiés comme critique dont 4% sont décédés.
- 2 cas ont été exportés aux États-Unis (US CDC). Actuellement l'origine suspectée n'est plus le marché de Wuhan puisque moins de 15% des nouveaux cas ont visité ce marché. L'Australie annonce son 1er cas également.
- 5 cas viennent d'être confirmés en France : https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

Quelle est son origine?

D'où vient le nouveau coronavirus responsable de l'épidémie, partie de la ville chinoise de Wuhan et qui se propage à grande vitesse ? Baptisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « **2019-nCoV** » puis SARS-COV-2 et la maladie «Coronavirus disease 2019 (**COVID-19**) », ce virus d'origine animale, jusqu'alors inconnu, a muté comme le font tous les virus et a acquis la capacité d'être transmissible entre humains.
Le premier cas avait été contaminé sur un marché alimentaire en contact avec un animal vendu pour la consommation. Les virus sont généralement caractérisés par un tropisme hôte. Ils peuvent circuler d'une espèce appelée réservoir à une autre, de sorte que le virus de la rage est transmis des chauves-souris aux humains via les canines.
Les *alpha* et *betacoronavirus*semblent avoir comme origine les chauve-souris, sauf certains *betacoronavirus*qui pourraient avoir émergé à partir de rongeurs, tandis que les *delta-* et *gammacoronavirus*auraient pour origine les oiseaux.
Les séquences génétiques des coronavirus des malades sont très proches. La séquence génétique de ce nouveau coronavirus est très proche phylogénétiquement des **séquences virales de coronavirus de chauves-souris** : bat-SL-CoVZXC21, bat-SL-CoVZC4 et bat-SL-CoVZC45. La séquence identifiée mesure 29,8 kilobases avec une teneur en GC de 38% (coefficient de Chargaff très utilisé en taxonomie).

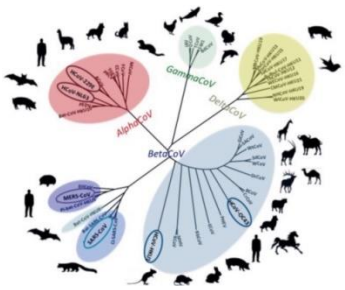


Figure 7: Origine des coronavirus

Comment il s'est adapté à son hôte

Il faut savoir que le virus est adapté à son hôte et reconnaît des récepteurs très spécifiques qui lui permettent d'infecter les cellules de son hôte. Prenez un virus de chauve-souris et mettez-le en contact avec une cellule humaine, il y a très peu de risque d'infection. Mais il peut arriver que le virus mute génétiquement et que ses protéines de surface

commencent à reconnaître les protéines de surface des cellules humaines. Ces modifications génétiques aléatoires, associées aux contacts entre espèces peuvent favoriser l'apparition de nouvelles variantes virales de tropisme différent et permettre ainsi le franchissement d'une barrière d'une espèce à l'autre.
Pour le SARS-COV-2, il est probablement hébergé à l'état sauvage chez les chauves-souris. Le génome a subi une mutation aléatoire et certaines de ses mutations ont infecté l'homme. Mais il devait aussi être en contact avec les humains.

Propagation dans le monde
Depuis la découverte en Chine du virus SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, plus de 170 pays doivent faire face aux conséquences d'une telle épidémie. Quelles mesures sanitaires les gouvernements ont-ils mises en place ? Comment le virus s'est-il propagé?

La pandémie du COVID-19

Le coronavirus, baptisé COVID-19 le 11 février dernier, a voyagé depuis la première apparition de symptômes chez un habitant de la province de Hubei, en Chine. Le 31 décembre dernier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée d'une épidémie de « pneumonie de cause inconnue » dans la ville de Wuhan, septième ville la plus importante de la Chine avec 11 millions d'habitants. Les premiers individus infectés avaient tous été dans un marché de fruits de mer à Wuhan. Le marché est fermé depuis le 1er janvier 2020. Le virus est maintenant présent dans plus de 180 pays sur cinq continents.
En date du 20 mai 2020, 4 996 032 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 328 100 personnes en sont décédées.
En date du 23 janvier 2020, 581 cas avaient été confirmés. Ils étaient tous localisés en Asie ou aux États-Unis. Dans l'ensemble, 17 personnes étaient décédées à cause du virus. Les autorités chinoises avaient émis des restrictions de déplacement à Wuhan, notamment en annulant des vols, des trains et en suspendant les autobus, les métros et les traversiers.
Le 15 février 2020, un rapport de l'OMS rapportait que la barre des 50 000 cas de COVID-19 avait été franchie en Chine. Plus de 500 cas d'infection avaient été rapportées en dehors du pays, quelques jours après que les premiers morts hors Chine aient été constatées.
Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considérée comme une pandémie mondiale.
À ce jour, le 20 mai 2020, 4 996 032 cas ont été rapportés à travers le monde. 328 108 personnes en sont décédées.

En date du 20 mai 2020, voici les vingt pays les plus durement touchés par l'épidémie :

Pays	Morts	Rétablis	Cas confirmés
USA	93 349	294 312	1 551 853
Russie	2 972	85 392	308 705
Brésil	18 859	116 683	291 579
Royaume-Uni	35 786	1 116	249 619
Espagne	27 888	150 376	235 555
Italie	32 330	132 282	227 364
France	28 135	63 472	181 700
Allemagne	8 144	156 966	178 473
Turquie	4 222	113 987	152 587
Iran	7 183	98 808	126 949
Inde	3 434	45 422	112 028
Pérou	3 024	41 968	104 020
Chine	4 638	79 310	84 063
Canada	6 150	40 793	81 575
Arabie Saoudite	339	33 478	62 245
Mexique	6 090	38 419	56 594
Belgique	9 150	14 847	55 983
Chili	544	22 504	53 617
Pakistan	985	13 101	45 898
Pays-Bas	5 767	169	44 647

Maude Faucher, Ariane Chevrier, Cédric Gagnon, Antoine Béland et Jean-Philippe Corbeil

Suivez la propagation du COVID-19 à travers le monde
Mise à jour le 20 mai 2020
https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html

Coronavirus : de nouvelles preuves qu'il est d'origine naturelle
« Depuis la découverte du coronavirus SARS-CoV-2 -- responsable du Covid-19 --, *un certain nombre de rumeurs non fondées ont couru, suggérant qu'il aurait été créé en laboratoire*, rappelle WeifengShi, professeur à l'Institut de biologie des agents pathogènes de la *Shandong First MedicalUniversity* (Chine) dans le communiqué. *Il a notamment été mis en avant une caractéristique particulière -- une insertion d'acides aminés -- qui pourrait être l'indication d'une manipulation humaine. Mais nos travaux montrent très clairement que ce type d'insertion peut se produire dans la nature ».*
Rappelons que depuis la découverte que les chauves-souris étaient le réservoir du SRAS en 2005, les chercheurs se sont beaucoup intéressés à ces animaux de la nuit. Cette fois, l'équipe de WeifengShi a analysé 227 échantillons de chauve-souris prélevés dans la province du Yunnan, en Chine, entre mai et octobre 2019. Les chercheurs y ont découvert un nouveau coronavirus de chauve-souris qui partage avec le SARS-CoV-2, 97,2 % de son ARN sur certaines parties de son génome.

Le coronavirus est bien d'origine naturelle Virus échappé d'un laboratoire... Bioterrorisme... Sur Internet, les rumeurs vont bon train. Mais les chercheurs ont analysé le génome du coronavirus responsable de la pandémie de Covid-19. Il est d'origine naturelle.

Le coronavirus responsable de la pandémie de Covid-19 provient d'un processus naturel

Nous avons comparé les données publiques disponibles sur la séquence du génome du SARS-CoV-2 et celles disponibles également pour des souches de coronavirus connues. Nous avons fermement déterminé que le coronavirus, responsable de la pandémie de Covid-19, provient d'un processus naturel », déclare Kristian Andersen, professeur en immunologie et en microbiologie, dans un communiqué de l'institut de recherche Scripps.

Le taux de létalité était beaucoup plus élevé en cas de comorbidités préexistantes.

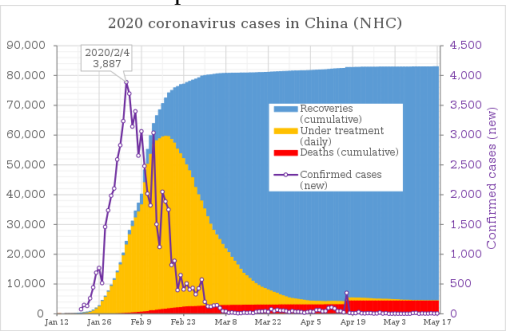


Figure 8. Évolution de la pandémie en Chine.
En rouge les décès cumulés, en jaune les cas sous traitement, en violet le nombre de nouveaux cas et en bleu les patients guéris.

Covid-19 en Algérie

La **pandémie de Covid-19 en Algérie** se propage à partir du 25 février 2020, lorsqu'un ressortissant italien est testé positif pour le **SARS-CoV-2**, puis à partir du 1er mars un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. La wilaya de Blida devient l'épicentre de l'épidémie du coronavirus en Algérie[5].

Des cas de Covid-19 sont ensuite détectés, il y avait 568 décès et 7 542 cas confirmés en Algérie au 20 mai

- **Chronologie**
- **03 février 2020:**Les autorités algériennes rapatrient 31 algériens ainsi que 17 tunisiens, libyens et mauritaniens à partir de la ville de Wuhan (Chine). Les personnes évacuées sont d'abord mises en quarantaine. Après des résultats négatifs aux tests de dépistage, ces personnes ont recouvert leur liberté de mouvement
- Le 25 février 2020, le ministre algérien de la Santé, Abderrahmane Benbouzid, a annoncé au journal télévisé le premier cas de Covid-19. Un Italien salarié d'Eni, originaire de Lombardie, l'une des zones les plus touchées en Italie, arrivé le 18 février, sur la base Menzel Ledjmet Est dans la Wilaya d'Ouargla, a été confirmé en laboratoire positif au Sars-CoV-2. L'homme a été isolé pendant quatre jours dans la base de vie avant d'être rapatrié en Italie par un vol spécial et les travailleurs ont eux aussi été confinés. Aucun cas lié à cet individu n'a été enregistré
- **01 mars 2020:** Un ressortissant algérien résidant en France est testé positif au covid-19 lors d'une visite à sa famille dans la wilaya de Blida, au nord du pays
- **03 mars 2020:** D'autres cas liés au patient de Blida commencent à émerger suite aux examens de dépistage réalisés auprès des individus qui ont été en contact avec cette personne
- **08 mars 2020:** Les autorités débloquent environ 30mn USD pour l'acquisition de médicaments et d'autres éléments nécessaires pour combattre la propagation du covid-19
- **12 mars 2020:** Le premier décès d'un patient atteint du covid-19 est enregistré dans la wilaya de Blida
- **13 mars 2020:** Le premier cas de covid-19 est confirmé dans la capitale, à Alger, et dans d'autres régions du pays
- **17 mars 2020:** Le Président Tebboune fait un discours à la nation dans lequel il donne un exposé des mesures prises par les autorités algérienne afin de lutter contre la propagation du covid-19. Outre les mesures restées inchangées, certaines dispositions ont été élargies tandis que d'autres décisions clés ont été annoncées
- **19 mars 2020:** Les autorités annoncent de nouvelles mesures de confinement après une réunion au plus haut niveau dédiée à la crise
- **22 mars 2020:** Le Ministre de la Santé annonce que l'Algérie est passé au niveau trois de l'épidémie
- **23 mars 2020:** Les autorités annoncent de nouvelles mesures de confinement après une réunion du Haut Conseil de Sécurité
- . **18 avril 2020:** Les autorités annoncent que l'ensemble des mesures de lutte contre la pandémie du covid-19 ont été reconduits jusqu'au 29 avril 2020
- **23 avril 2020:** Les autorités annoncent l'assouplissement des horaires de confinement
- **27 avril 2020:** Les autorités annoncent que l'ensemble des mesures de lutte contre la

pandémie du covid-19 ont été reconduits jusqu'au 14 mai 2020

- **11 mai 2020:** Le Ministre de la Santé annonce que la question du déconfinement sera abordée 'lorsque le nombre des nouveaux cas positifs sera réduit à un seuil moins inquiétant' et 'lorsqu'on s'approchera de zéro décès'.
- **12 mai 2020:** Les autorités annoncent que le dispositif de confinement a été prolongé au 29 mai 2020.

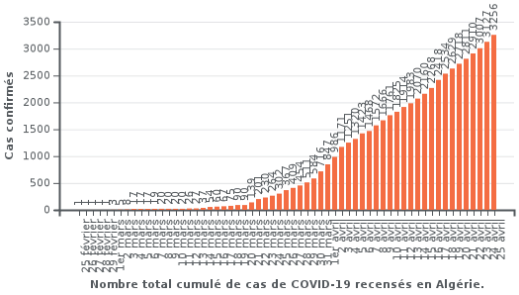


Figure 10. nombre total cumulé de cas covid-19 en Algérie

Pour en savoir plus.

PESTE D'ATHENES

1- https://grecehebdo.gr/index.php/culture/histoire/2704-thucydide-et-le-r%C3%A9cit-de-la-peste-1-d%E2%80%99ath%C3%A8nes-au-d%C3%A9fi-du-temps

2- La peste d'Athènes de 430 av. J.-C. racontée par Thucydide https://www.lepoint.fr/culture/la-peste-d-athenes-de-430-av-j-c-racontee-par-thucydide-22-03-2020-2368190_3.php

3- Le passage des épidémies aux pandémies : la peste d'Athènes https://www.lesoleil.com/chroniques/gilles-vandal/le-passage-des-epidemies-aux-pandemies--la-peste-dathenes-e375bb547c39dfc132dbba98692bee4a

4- Les grandes épidémies (I) : La peste d'Athènes https://www.histogames.com/HTML/chronique/les-grandes-epidemies/1-la-peste-d-athenes.php

5- Le coronavirus a tout pompé à la peste d'Athènes https://www.vice.com/fr/article/7kzqgx/le-coronavirus-a-tout-pompe-a-la-peste-dathenes

6- La peste d'Athènes" décrite par les historiens de l'Antiquité, Thucydide et Lucrèce https://larenaissancefrancaise.org/La-peste-d-Athenes-decrite-par-les-historiens-de-l-Antiquite

7- Regard sur une épidémie à Athènes en 430 avant J.-C. https://www.sudouest.fr/2020/03/30/regard-sur-une-epidemie-a-athenes-en-430-avant-j-c-7374397-10275.php

8- Première épidémie documentée de 'histoire: la peste d'Athènes https://savoirs.rfi.fr/fr/comprendre-enrichir/sante/premiere-epidemie-documentee-de-lhistoire-la-peste-dathenes

9- Thucydide : livre IILa peste à Athènes. http://remacle.org/bloodwolf/textes/thucypeste.htm

10- La peste noire de 429 à Athènes par Alain Garrigou, 6 mai 2020 https://blog.mondediplo.net/la-peste-noire-de-429-a-athenes

11- Peste d'Athènes https://fr.wikipedia.org/wiki/Peste_d%27Ath%C3%A8nes

12- Guerre du Péloponnèse **https://fr.wikipedia.org/wiki/Guerre_du_P%C3%A9loponn%C3%A8se**

Peste antonine

1. **Peste antonine https://fr.wikipedia.org/wiki/Peste_antonine**

2. **La peste antonine http://www.academie-medecine.fr/la-peste-antonine-2/**

3. JULIUS CAPITOLINUS. — Vie de Marc Antonin le Philosophe. In : Histoire Auguste, traduit du latin par André Chastagnol. 1 vol. Laffontéd., Paris 1994.

4. GILLIAM J.F. — The plague under Marcus Aurelius. *American Journal of Philology* , 1961 , *82* , 225-251.

5. LITTMAN R.J., LITTMAN M.L. — Galen and the antonine plague. *American Journal of Philology* , 1973, *94* , 243-255.

6. HÉRODIEN. — Histoire des Empereurs romains : 1 vol. traduit par Denis Roques.

Les Belles Lettres éd., Paris, 1990, *1* , 12, p. 35.

7. EUTROPE. — Abrégé d'Histoire Romaine : 1 vol., traduit par Joseph Hellegouarc'h. Les Belles Lettres éd., Paris, 2002, *8* , 14, 2, p. 109-110.
8. RENAN E. — Marc Aurèle ou la fin du monde antique : 1 vol, Le Livre de Poche éd., Paris, 1984, p. 277.

9. BIRABEN J.-N. — Les maladies en Europe : équilibres et ruptures de la pathocénose. In :Grmek M.D ; Histoire de la pensée médicale en Occident, p. 303. Tome 1. Seuil éd., Paris 1995.

10. PROCOPE *:* Histoire secrète .Traduit par Pierre Maraval. 1 vol. Les Belles Lettres éd., Paris 1990, p. 40.

11. HAAS C. — La Peste de Constantinople, le bubon de Justinien et la disgrâce de Bélisaire. *Thérapeutiques* . Nov. 1996, no 16, 51.

12- ANDRÉ J. — Etre médecin à Rome. Payotéd., Paris 1995.

La « peste justinienne »

1. La pandémie qui met fin à un monde https://www.herodote.net/La_pandemie_qui_met_fin_a_un_monde-synthese-2700.php

2. Comment la peste affecta l'histoire : première pandémie (6e-8e siècle) http://blogs.histoireglobale.com/comment-la-peste-affecta-l%E2%80%99histoire-premiere-pandemie-6e-8e-siecle_613

3. La Peste de Justinien était bien une peste bubonique https://www.maxisciences.com/peste/la-peste-de-justinien-etait-bien-une-peste-bubonique_art29486.html

4. Peste de Justinien - Plague of Justinian https://fr.qwe.wiki/wiki/Plague_of_Justinian

5. La peste justinienne, 541-542 Gilles Vandal La Tribune https://www.ledroit.com/chroniques/la-peste-justinienne-541-542-7c3993bd34d9175f14fbf638cac2770

6. Civilisations perdues : la peste achève Byzance https://www.caminteresse.fr/histoire/civilisations-perdues-la-peste-acheve-byzance-11128381/

7. VIème et VIIIème siècles : la peste de Justinien Written by Flora Vidal on 21 mai 2020 http://euradio.fr/2020/05/21/vie-et-viiie-siecles-la-peste-de-justinien/

La peste noire

1. Jean-Noël Biraben, *Les hommes et la peste en France et dans les pays européens et méditerranéens*, t. I : La peste dans l'histoire, Paris - La Haye, Mouton, 1975 (ISBN 2-7193-0930-3).

2. Jean-Noël Biraben, *Les hommes et la peste en France et dans les pays européens et méditerranéens*, t. II : Les hommes face à la peste, Paris - La Haye, Mouton, 1976 (ISBN 2-7193-0978-8)

3. Marie-Hélène Congourdeau, « Pour une étude de la peste noire à Byzance » *Eupsychia*, *Mélanges offerts à Hélène Ahrweiler*, Byzantina Sorbonensia 16, Paris 1998, p. 149-163.

4. MillardMeiss, *La Peinture à Florence et à Sienne après la peste noire* (1951), préface de Georges Didi-Huberman, rééd. Hazan, 2013 (ISBN 9782754106405).

5. Yves Morvan, « La peste noire à Jenzat », Bulletin historique et scientifique de l'Auvergne, Clermont-Ferrand, vol. 92, n° 682, 1984.

6. Julien Théry, « Peste noire : la grande faucheuse », *National Geographic Histoire*, 4, 2013, p. 70-79, disponible en ligne [archive].

Fièvre jaune

1. François Delaporte, *Histoire de la fièvre jaune : naissance de la médecine tropicale*, Paris, Payot, 1989, 182 p. (ISBN 2-228-88223-2)

2. Claude Chastel, *Histoire des virus, de la variole au sida.*, Paris, Boubée, 1992, 413 p. (ISBN 2-85004-068-1), chap. XI (« Le virus de la fièvre jaune »), p. 217-232.
3. T. Garske, M. D. Van Kerkhove, S. Yactayo, O. Ronveaux, R. F. Lewis, J. E.

Staples, W. Perea, N. M. Ferguson; *Yellow Fever Expert Committee, Yellow Fever in Africa: Estimating the burden of disease and impact of mass vaccination fromoutbreak and serological data*. PLOS Med. 11, e1001638 (2014). doi:10.1371/journal.pmed.1001638 PMID24800812 [archive]

4. C. I. Paules, A. S. Fauci, *Yellow Fever - Once Again on the Radar Screen in the Americas.* N. Engl. J. Med. 376, 1397–1399 (2017). doi:10.1056/NEJMp1702172 PMID28273000 [archive]

5. T.P. Monath et M.S. Cetron, *Yellow fever vaccine*, Philadelphie, Saunders Elsevier, 2008, 1725 p. (ISBN 978-1-4160-3611-1, lire en ligne [archive]), p. 959-961 dans S. Plotkin, Vaccines, 5e edition.

6. C. Chastel, *Virus émergents, vers de nouvelles pandémies ?*, Vuibert Adapt, 2006 (ISBN 978-2-7117-7198-1), p. 27-31

7. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR *et al.*« Nucleotidesequence of yellowfever virus: implications for flavivirusgeneexpression and evolution » [archive], *Science*, n° 229, 1985, pp. 726-730.

8. F. Rodhain, *Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*, Paris, Maloine, 1985, 458 p. (ISBN 2-224-01041-9), p. 146-148

9. *« Fièvre jaune - questions-réponses »* [archive], sur Organisation mondiale de la Santé (consulté le 6 septembre 2016)

10. J-P. Leroy, « *Vaccin contre la fièvre jaune : une protection à vie ?* », *La Revue du Praticien*, octobre 2015, p. 1015-1017

11. *« Risque d'introduction de la fièvre jaune à Mayotte »* [archive], voir Annexe, sur www.hcsp.fr (consulté le 2 septembre 2016)

12. *« Des progrès dans la lutte pour juguler l'épidémie de fièvre jaune, mais il faut maintenir la riposte »* [archive], sur Organisation mondiale de la Santé (consulté le 30 août 2016)

Le choléra

1- Frédéric Borel, *Étude d'hygiène internationale. Choléra et peste dans le pèlerinage musulman (1860-1903)*, Masson et Cie éditeurs, Paris, 1904 *(lire en ligne)* [archive]

2- Patrice Bourdelais et André Dodin, *Visages du choléra*, Paris, Belin, 1987.

3- Patrice Bourdelais et Jean-Yves Raulot, *Une peur bleue : histoire du choléra en France, 1832-1854*, Paris, Payot, 1987.

4- Françoise Hildesheimer, *Fléaux et société : de la Grande Peste au choléra : XIVe-XIX^e^s.*, Paris, Hachette supérieur, 1993.

5- Service éducatif des Archives départementales de la Mayenne, *La peste ou le choléra : récits de deux épidémies en Mayenne, XVIe et XIXe siècles*, Laval, Archives départementales de la Mayenne, 1993.

6- A. Bourgeade et E. Cole, « Le choléra en Côte d'Ivoire», Afr. Méd., II, n° 102, s.l., 1972.

7- A. Séka, *Contribution à l'étude de l'endémie cholérique en Côte d'Ivoire* (A propose de quatre enquête bactériologiques en zone rural), thèse de médecine, n° 34, Abidjan, 1973.

8- A. Bourgeade, M. Duchassin, C. Cornet, C. Nainaim et A. Kadio, « Le traitement du choléra : théorie et pratique», *Méd. Afr. noire*, 20, n°3, 1973.

9- L'épidémie de choléra en 1832 à Vaugirard et à Grenelle" [archive]. Résumé d'un article de Michel Périn in *Bull. Soc. hist. & arch. du XV^e^arrondt de Paris, n° 5.*

10- L. Geffray, « *Le choléra* », *La Revue du Praticien*, n° 2, 15 janvier 1996, p.197-203

11- « *Vaccins anticholériques* », *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, n° 13, 26 mars 2010, p.118-119.

12- M. Gentilini, *Médecine Tropicale*, Flammarion, 1993 (ISBN 2-257-14394-9), p.326-334

13- S. Siméant, « *Choléra, 1991 - Vieil ennemi, nouveau visage* », *Rapport Trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*, n° 45, 1992, p.208-217

14- J-P. Boutin, « *L'épidémie de choléra au Pérou en 1991* », *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n° 49, 9 décembre 1991, p.214-215.

15- *« Le choléra en Haïti ou la faillite de l'ONU | La Revue du Praticien »* [archive], sur www.larevuedupraticien.fr (consulté le 29 octobre 2019)

16- Renaud Piarroux, « *La surprenante disparition du choléra en Haïti* » (Correspondance), *La Revue du Praticien*, vol. 69, septembre 2019, p. 763-765.

Grippe Espagnole

1. Dr Karl Feltgen, « *La grippe "espagnole" à Rouen* », *Études normandes*, vol. 56e année, n° 1, 2007, p. 15-30 (lire en ligne [archive], consulté le 15 mars 2020).

2. Pierre Darmon, « *Une tragédie dans la tragédie : la grippe espagnole en France (avril 1918-avril 1919)* », *Annales de démographie historique*, n° 2, 2000, p. 153-175 (lire en ligne [archive], consulté le 15 mars 2020).

3. H.J., « *La grippe espagnole, la mal nommée* », *Population*, vol. 28e année, n° 1, 1973, p. 136-137 (lire en ligne [archive], consulté le 15 mars 2020).

4. (en) Michael Worobey, Guan-Zhu Han et Andrew Rambaut, « *Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus* » [« Genèse et pathogenèse du virus de la grippe pandémique A (H1N1) de 1918 »], *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n° 22, 3 juin 2014, p. 8107-8112 (PMID 24778238, PMCID PMC4050607, DOI 10.1073/pnas.1324197111, résumé [archive], lire en ligne [archive] [PDF], consulté le 4 janvier 2018).

5. Laura Spinney et Patrizia Sirignano, *La Grande tueuse. Comment la grippe espagnole a changé le monde*, Albin Michel, 2018, 414 p. (ISBN 978-2-226-43195-0, lire en ligne [archive])

6. Freddy Vinet, *La Grande grippe. 1918, la pire épidémie du siècle*, Vendémiaire, 2018, 260 p.

7. Documents de la conférence de l'Institut Pasteur : *La Grippe espagnole de 1918*
8. C. Hannoun : *La Grippe*, éd. Techniques EMC (Encyclopédie médico-chirurgicale), Maladies infectieuses, 8-069-A-10, 1993

9. (en) J. Tautenberger et coll., « Characterization of the 1918 influenza virus polymerasegenes », *Nature*, 6 octobre 2005

10. (en) T. Tumpey T et coll., « Characterization of the reconstructed 1918 spanish influenza pandemic virus », *Science* 2005, pp. 77-80.

11. (en) Jeffery K Taubenberger et David M Morens, « 1918 Influenza: the mother of all pandemics », *Emerging Infectious Diseases*, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, vol. 12, n° 1, janvier 2006, p. 15-22 (ISSN 1080-6040 et 1080-6059, OCLC 31848353, PMID 16494711, PMCID 3291398, DOI 10.3201/EID1201.050979)

12. Patrick Berche, *Faut-il encore avoir peur de la grippe ? Histoire des pandémies*, Odile Jacob, 2012, p. 128.

Grippe asiatique

1. *« https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1957-1958-pandemic.html »* [archive] *« 1957-1958 Pandemic (H2N2 virus) »* [archive], Center for Disease Control, 2 janvier 2019.

2. Norbert Gualde, *Comprendre les épidémies : La coévolution des microbes et des hommes*, Les Empêcheurs de penser en rond - Le Seuil, 2006 (ISBN 2-84671-135-6), p. 117

3. (en) Thedi Ziegler, AwandhaMamahit et Nancy J. Cox, « *65 years of influenza surveillance by a World Health Organization-coordinated global network* », *Influenza and Other Respiratory Viruses*,

vol. 12, n° 5, septembre 2018, p. 558–565 (ISSN 1750-2640, PMID 29727518, PMCID 6086847, DOI 10.1111/irv.12570, lire en ligne [archive], consulté le 13 février 2020)

4. (en) Edwin D. Kilbourne, « *Influenza Pandemics of the 20th Century* », *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*, vol. 12, n° 1, janvier 2006, p. 9-14. (lire en ligne [archive])

5. (en) Jeffrey Green, *The Bird Flu Pandemic*, St. Martin's Griffin, 2006 (ISBN 0312360568, lire en ligne [archive])

6. (en) *« 1957-1958 Pandemic (H2N2 virus) »* [archive], sur Centers for Disease Control and Prevention,, U.S. Department of Health&Human Services (consulté le 4 avril 2020)

7. Robert Roos et Lisa Schnirring | Feb 01, *« HHS ties pandemic mitigation advice to severity »* [archive], sur CIDRAP (consulté le 1er avril 2020)

8. Roland Pressat, « *La situation démographique* », *Population*, 1960, 15e année, n° 3, p. 538-539 (lire en ligne [archive]).

9. 1957, 100.000 morts [archive], sur *latribune.fr* du 29 octobre 2009 (consulté le 18 mars 2020).

10. Vincent Coquaz, *« Une «grippe asiatique» avait-elle vraiment fait 100 000 morts en France en 1957-1958 ? »* [archive], sur Libération.fr, 22 mars 2020 (consulté le 23 mars 2020)

11. Shanta M. Zimmer, « *Historical Perspective - Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses* », *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, n° 3, 16 juillet 2009, p. 279-285

12. https://www.newscientist.com/article/dn7261-pandemic-causing-asian-flu-accidentally-released/ [archive]

13. Michel De Muelenaere et Christian Du Brulle, *« La grippe asiatique a voyagé par erreur Santé - La souche de la dangereuse grippe asiatique de 1957 a été envoyée par erreur dans 18 pays - Le virus H2N2 distribué en Belgique »* [archive], sur lesoir.be, 14 avril 2005 (consulté le 15 mars 2020).

14. *« GRIPPE H2N2: Les scientifiques alertent sur la menace de la souche asiatique »* [archive], sur santé log, 15 juin 2017 (consulté le 19 mars 2020)

Grippe de Hong-Kong

1. Claude Hannoun, « *Histoire naturelle de la grippe* », *La Revue du Praticien*, vol. 58, n° 15, 15 octobre 2008, p. 1645-1651.
2. Edwin D. Kilbourne, « *Influenza Pandemics of the 20th Century* », *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*, vol. 12, n° 1, janvier 2006, p. 9-14. (lire en ligne [archive])

3. Jacques Mazeau, *Petite encyclopédie des grandes catastrophes naturelles : Du déluge au tsunami, le monde va-t-il plus mal ?*, Paris, Acropole, octobre 2006, 111 p. (ISBN 2-7357-0269-3).

4. Arnaud Déchelotte, Geoffroy Jacqueson et Marine Clette, *« Est-il vrai que la « grippe de Hongkong » de 1968 avait été minimisée dans les médias ? »* [archive], sur liberation.fr, 20 mars 2020 (consulté le 13 avril 2020).

5. Laure Lugon, *« Quand l'Europe se moquait des épidémies »* [archive], sur letemps.ch, 6 avril 2020 (consulté le 13 avril 2020).

6. David Rengeling, *VomgeduldigenAusharrenzurallumfassendenPrävention...*, p. 199.

7. Corinne Bensimon, *« 1968, la planète grippée »* [archive], sur liberation.fr, 7 décembre 2005 (consulté le 15 mars 2020).
8. Walter R. Dowdle, « *Influenza Pandemic Periodicity, Virus Recycling, and the Art of Risk Assessment* », *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*, vol. 12, n° 1, janvier 2006, p. 34-39. (DOI 10.3201/eid1201.051013, lire en ligne [archive], consulté le 24 février 2020)

9. *« OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 18 octobre 2019, vol. 94, 42 (pp. 473-496) »* [archive], sur WHO (consulté le 24 février 2020).
10. *« Les élites et la peste, 1347 : « Partir tôt, loin, longtemps » »* [archive], sur Arrêt sur

images.net, 20 mars 2020 (consulté le 24 mars 2020).

11. Daniel Schneidermann, *« 1969, année épidémique »* [archive], sur liberation.fr, 22 mars 2020 (consulté le 27 mars 2020).

12. Corinne Bensimon, *« 1968, la planète grippée. »* [archive], sur Libération.fr, 7 décembre 2005 (consulté le 18 mai 2020)

13. Corinne Bensimon, « *1968, la planète grippée* », *Libération*, 7 décembre 2005 (lire en ligne [archive])

14. « *Podcast. Grippe de Hongkong en 1968 : pourquoi on l'a tous oubliée* », *Le Monde*, 9 mai 2020 (lire en ligne [archive] [audio], consulté le 9 mai 2020)

15. « *Coronavirus : qui se souvient encore de la « grippe de Hongkong » de la fin des années 1960 ?* », *Le Monde*, 11 mai 2020 (lire en ligne [archive], consulté le 15 mai 2020)

SIDA

1. B Auvert, D Taljaard, E Lagarde, J Sobngwi-Tambekou, R Sitta et A Puren, « *Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial* », *PLoS Med.*, vol. 2, n° 11, novembre 2005, e298 (PMID 16231970, PMCID 1262556, DOI 10.1371/journal.pmed.0020298)

2. Anne Decoster, *« Classification des Retroviridae (Rétrovirus) - Lentivirus »* (Archive • Wikiwix • Archive.is • Google • Que faire ?) [PDF], décembre 2004 (consulté le 2 juillet 2010), p. 2.

3. Jean-Marie Huraux, Henri Agut, Anne-Marie Fillet, Vincent Calvez, Vincent Thibault, Agnès Gautheret-Dejean, Anne-Geneviève Marcelin et Claire Deback, *« Virologie - Rétrovirus humains »* (Archive • Wikiwix • Archive.is • Google • Que faire ?) [PDF], sur Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, 5 février 2008 (consulté le 2 juillet 2010), p. 114 du document PDF.

4. *« False-positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant women. »* (Archive • Wikiwix • Archive.is • Google • Que faire ?) (consulté le 25 mars 2013)

5. (en) Iliff PJ, Piwoz EG, Tavengwa NV, Zunguza CD, Marinda ET, Nathoo KJ, Moulton LH, Ward BJ, Humphrey JH; ZVITAMBO study group, « *Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival* », *AIDS*, vol. 19, n° 7, 2005, p. 699-708. (PMID 15821396) modifier

6. (en) Sutthent R, Chokephaibulkit K, Piyasujabul D, Vanprapa N, Roogpisuthipong A, Chaisilwatana P, « *Effect of perinatal short-course zidovudine on the clinical and virological manifestations of HIV-1 subtype E infection in infants* », *J ClinVirol*, vol. 25, n° 1, 2002, p. 47-56. (PMID 12126721) modifier

7. (en) J-L Perfettini, M Castedo, T Roumier, K Andreau, R Nardacci, M Piacentini et G Kroemer « *Mechanisms of apoptosis induction by the HIV-1 envelope* » *Cell Death and Differentiation* (2005) 12, 916–23.

8. Luc Montagnier, colloque à Bruxelles, décembre 2003 [archive].
(en) *HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?* [archive]

9. CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). 1993 *Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults* [archive].

10. philippemorlat, « *prise en charge des personnes vivant avec le VIH - recommandations du groupe d'experts - rapport 2013* », *?*, 2013 (lire en ligne [archive])

11. *« Quelques chiffres sur le VIH/sida en France »* [archive], sur sida-info-service.org, 2 décembre 2010 (consulté le 27 décembre 2013)

12. (en) Kion TA, Hoffmann GW, « *Anti-HIV and anti-anti-MHC antibodies in alloimmune and autoimmune mice* », *Science*, vol. 253, n° 5024, 1991, p. 1138-40. (PMID 1909456) modifier

13. *« Stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH, 2016-2021 »* [archive], sur Organisation mondiale de la Santé, WHO (consulté le 9 octobre 2019).

14. *« Traitement antirétroviral (TAR) »* [archive], sur www.drgay.ch (consulté le 9 octobre 2019).

15. *« Une avancée majeure dans la lutte contre le VIH »* [archive], 5 juillet 2019 (consulté le 5 juillet 2019).

16. (fr) *« Sida : des chercheurs sont parvenus à détruire des cellules infectées par le VIH »* [archive], 5 juillet 2019 (consulté le 5 juillet 2019).
17. RH Gray, G Kigozi, D. Serwadda*et al.*, « *Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda : a randomised trial* », *=Lancet*, vol. 369, n° 9562, février 2007, p. 657–66 (PMID 17321311, DOI 10.1016/S0140-6736(07)60313-4)

18. La publication le 5 juin 1981 par le *Center for Disease Control* de Los Angeles (auteurs : Gottlieb *et al.*) d'un article intitulé *Pneumocystic Pneumonia* - MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1981;30:250-2 est aussi donnée comme le début officiel de l'épidémie.

19. François Simon, *« Le point sur l'origine du VIH et sa diffusion dans l'espèce humaine »* [archive], 26 novembre 2006 (consulté le 3 août 2018)

Pandémie COVID-19COVID-19

1. *CoV-SRMO – Risque pour les Canadiens »* [archive], 16 octobre 2014 (consulté le 1er juin 2020).

2. *« Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur le 2019-nCoV du 11 février 2020 »* [archive], sur www.who.int, Organisation mondiale de la santé, 11 février 2020 (consulté le 28 mars 2020).

3. *« Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : questions-réponses »* [archive], sur who.int, Organisation mondiale de la santé (consulté le 31 mai 2020).

4. *« Décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire | Legifrance »* [archive], sur www.legifrance.gouv.fr (consulté le 5 mai 2020).

5. *« Le covid 19 ou La covid 19 »* [archive], sur Académie française, 7 mai 2020 (consulté le 8 mai 2020).

6. Mathieu Avanzi, *« Le/la Covid ? Réouvrirourouvrir ? Les leçons de grammaire du coronavirus »* [archive], sur The Conversation (consulté le 19 mai 2020).

7. Vincent Mongaillard, « Covid, déconfinement, geste barrière… les mots de la pandémie entrent dans le dictionnaire » [archive], *leparisien.fr*, 27 mai 2020.

8. *« China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17 »* [archive], sur South China Morning Post, 13 mars 2020 (consulté le 14 mars 2020).

9. ChaolinHuang, YemingWang, XingwangLi et Lili Ren, « *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China* », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, 15 février 2020, p. 497–506 (ISSN 0140-6736 et 1474-547X, PMID 31986264, DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5, lire en ligne [archive], consulté le 16 mai 2020).

10. Na Zhu, DingyuZhang, WenlingWang et XingwangLi, « *A Novel Coronavirus from Patients withPneumonia in China, 2019* », *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 8, 20 février 2020, p. 727–733 (ISSN 0028-4793, DOI 10.1056/NEJMoa2001017, lire en ligne [archive], consulté le 3 mars 2020).

11. *« Novel Coronavirus(2019-nCoV), situation report-1 »* [archive], sur WHO (=OMS), 21 janvier 2020.

12. Brice Louvet, *« Plusieurs dizaines de personnes frappées par un virus non identifié en Chine »* [archive], sur SciencePost, 7 janvier 2020.

13. *« International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) »* [archive], sur International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (consulté le 5 février 2020).

14. « *Avec 811 morts en Chine, le nouveau coronavirus devient plus meurtrier que le SRAS* », *Le Monde.fr*, 9 février 2020 (lire

en ligne [archive], consulté le 9 février 2020).

15. OMS, *« Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-11 »* [archive], sur www.who.int, Organisation mondiale de la santé, 31 janvier 2020.

16. *« Appellation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et du virus qui la cause »* [archive], sur www.who.int, Organisation mondiale de la santé, 2020 (consulté le 28 mars 2020).
17. Hao Zhang, Zijian Kang, Haiyi Gong et Da Xu, « *The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes* », *bioRxiv*, 31 janvier 2020, p. 2020.01.30.927806 (DOI 10.1101/2020.01.30.927806, lire en ligne [archive], consulté le 8 février 2020).

18. (en) Liu F., Long X., Zou W., Fang M., Wu W., Li W. et Zhang Z., « *Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection* », *medRxiv*, 2020.

19. Yu Zhao, Zixian Zhao, Yujia Wang et Yueqing Zhou, « *Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov* », *bioRxiv*, Bioinformatics, 26 janvier 2020 (DOI 10.1101/2020.01.26.919985, lire en ligne [archive], consulté le 5 février 2020).

20. *« Chinese doctor discovers novel coronavirus in patient's cerebrospinal fluid - Global Times »* [archive], sur www.globaltimes.cn (consulté le 5 mars 2020).

21. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. (2020) *A familial cluster of pneumoniaassociatedwith the 2019 novel coronavirus indicatingperson-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet ; 395 : 514–23.

22. Shi H, Han X, Jiang N, et al. (2020) *RadiologicalFindingsfrom 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet Infect Dis; published online Feb 24. https://doi.org/10.1016/ [archive] S1473-3099(20)30086-4.

23. Lee E.Y, Ng M.Y &Khong P.L (2020) *COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? [archive]*. The Lancet InfectiousDiseases.

24. France TV, *Coronavirus : une équipe de médecins du CHU de Besançon fait un lien entre covid-19 et embolie pulmonaire*[6] [archive]

25. La Presse du Doubs, *CHU de Besançon : l'équipe du Pr Éric Delabrousse fait une découverte mondiale contre le Covid-19*[7] [archive]

Pandémie COVID-19 en Algérie

1. *« L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés… »* [archive], sur El Watan, 18 mars 2020 (consulté le 26 mars 2020)
2. *« Coronavirus: 16 membres d'une même famille contaminés en Algérie »* [archive], sur Le Figaro, 5 mars 2020 (consulté le 26 mars 2020).

3. *« Épicentre de l'épidémie du Coronavirus, Blida se confine : «Le pire est à craindre…» »* [archive], sur El Watan, 24 mars 2020 (consulté le 28 mars 2020)

4. *« Bilan du Covid-19 en Algérie : 7 nouveaux décès, les guérisons en forte hausse »* [archive], sur tsa-algerie.com, 20 mai 2020 (consulté le 21 mai 2020)

5. *« Situation du Coronavirus COVID-19 en Algérie »* [archive], 18 mars 2020 (consulté le 19 mars 2020)

6. Center for Development of Advanced Technologies, *« Pandémie du Coronavirus 2019 (COVID-19)Algérie »* [archive], 15 mai 2020 (consulté le 15 mai 2020)
7. *« L'Algérie se mobilise face aux trois cas de Covid-19 »* [archive], sur Le Monde, 3 mars 2020

8. *« Coronavirus : un nouveau cas enregistré, portant à 20 cas confirmés »* [archive], sur Dia-algerie, 3 mars 2020

9. *« Coronavirus: deux nouveaux cas en Algérie »* [archive], sur bbc.com, 2 mars 2020
10. *« Coronavirus: Cinquième décès en Algérie »* [archive], sur Algérie Eco, 17 mars 2020

11. *« Suivi quotidien du Coronavirus COVID-19 Jeudi 19 mars 2020 – Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière avec la contribution du Ministère de la Poste et des Télécommunications »* [archive] (consulté le 19 mars 2020)

12. *« Coronavirus : L'Algérie enregistre un neuvième décès »* [archive], sur Algérie 360, 19 mars 2020

13. *« Coronavirus: décès du Judoka algérien OthmaneTidjani »* [archive], sur Algérie infos, 19 mars 2020 (consulté le 20 mars 2020)

14. *« Coronavirus : décès du judoka algérien Othman Tijani - Beur FM »* [archive], sur beurfm.net (consulté le 20 mars 2020)

15. *« Coronavirus: 139 cas confirmés, dont 15 décès en Algérie »* [archive], sur APS, 21 mars 2020.

16. *« Covid19: 132 nouveaux cas confirmés et 9 nouveaux décès enregistrés en Algérie »* [archive], sur APS, 31 mars 2020

17. *« Coronavirus : 847 cas confirmés et 14 nouveaux décès en Algérie »* [archive], sur Algérie Eco, 1er avril 2020

18. *« Coronavirus : 986 cas confirmés, 83 décès enregistrés en Algérie »* [archive], sur APS, 2 avril 2020

19. *« Covid19: le nombre de cas confirmés en Algérie atteint 1171, 105 décès »* [archive], sur APS, 3 avril 2020

20. *« Coronavirus : Le bilan grimpe à 1251 cas confirmés et 130 décès »* [archive], sur Algérie Eco, 4 avril 2020.

Crise de la pandémie COVID-19 : Point de vue.

M.Abid
Service de chirurgie carcinologique CLCC-Batna
abidmourad@hotmail.com

La crise universelle liée à la diffusion en à peine 3 mois du COVID-19 a révélé encore une fois et de façon flagrante la fragilité de notre système de santé. Il est vrai que cette pandémie a pris de court même les pays qui disposent de systèmes de surveillance sanitaire très performants et il serait aisé de se servir de cet état de fait comme argument à décharge, nous serions de toutes façons pas plus organisés que ces pays occidentaux (Allemagne) ou pas plus disciplinés que certains pays asiatiques (Singapour).

Aux vues des difficultés rencontrées par nombre de pays pour contrer cettepandémie inédite, plusieurs certitude sont remises en question, ceci est d'autant plus vrai que des systèmes complètement opposés, se sont retrouvés dépourvus devant la vague de patients nécessitant des soins intensifs très complexes, des soins nécessitant non seulement des équipements (respirateurs de réanimation) mais aussi du personnel qualifié et en nombre suffisant.

Il faut en moyenne 3 infirmières pour prendre en charge un patient en soins intensifs présentant un syndrome de détresse respiratoire lié au COVID-19, ces soins nécessitant des changements de positions fréquentes et une particularité :une ventilation en position ventrale, soins qui seront prodigués en continus, 24h/24, sur une durée de 10à 15 jours et cela pour espérer guérir seulement 50% des patients.

Dans les situations graves, la solidarité internationale pouvait s'organiser pour faire face à n'importe quelle urgence humanitaire ; Elle a même été à l'origine du droit d'ingérence utilisé à plusieurs reprises par les puissances occidentales. Dans cette crise-ci du Covid-19, point de solidarité, chacun étant submergé par ses contaminés et ses morts.

Un des premiers exemples étant celui dramatique des passagers du « Zandam », ferry de croisière en direction de l'Amérique du Sud, qui, suite au diagnostic positif au COVID-19 de plusieurs personnes à bord et le décès d'au moins 4 d'entre elles, s'est trouvé interdit d'accoster par plusieurs pays d'Amérique du Sud.

A titre et d'un point vu social, la distanciation physique, ne doit en aucun cas se transformée en distanciation sociale. Le lien social reste fondamental pour l humanité. Le lien social est fondamental pour les plus jeunes, notamment dans la construction de leur personnalité. Elle est aussi nécessaire pour les personnes les plus fragiles (malades chroniques, sujets âgés ou sujets en difficulté mentale….).

L'absence de consensus thérapeutique et l'urgence de la situation afait que certains Etats se sont vu contraints de faire le choixde la médecine par les preuves ou *« Evidence BasedMedecine »*, soit l'utilisation de la chloroquine pour guérir la maladie en réduisant la charge virale, indication basée sur une étude que la majorité des experts jugent peu fiable et ne répondant à aucune des méthodes scientifiques habituelle.

La Chloroquine sera utilisée dès les premiers signes de la maladie ou en cas de positivité du test comme en Algérie, alors qu'elle sera prescrite à titre « compassionnel » en France, pays d'où pourtant l'idée d'utiliser la chloroquine pour réduire la charge virale est partie. Une prescription à titre compassionnel étant définie comme un médicament existant, qui pourrait avoir un bénéfice, chez des patients gravement atteints, dont le risque de mortalité est très élevé.

Ce débat qui en situation habituelle n'aurait pas franchis les cercles scientifiques, a finalement basculé dans la sphère politique.

L'adhésion des populations à l'efficacité de ce traitement est parfaitement mesurable sur les réseaux sociaux mais aussi au niveau des pharmacies d'officines qui ont vu leurs stocks de chloroquine vidés en quelques jours. La plupart ayant été livrés sur ce que l'on a appelé des ordonnances de « précaution ». Dans de telles situations de crise et de peur, les populations ont de moins en moins confiance en leurs institutions, sans compter toutes les théories « complotistes » qui n'attendent que la crise pour servir d'arguments ;

Néanmoins pour un pays comme l'Algérie qui a réussi, tout juste après l'indépendance à devenir une référence en matière de vaccination et de lutte contre la tuberculose, nous aurions pu faire beaucoup mieux, ne serait ce qu'en matière de communication.

Cette épidémie a été un véritable test pour les systèmes de santé à travers le monde. Plusieurs pays considérés comme très avancés en médecine, mais aussi très riches se sont retrouvés

complètement dépassés par la brutalité et la vitesse de la contamination. Personnes ne pouvait s'imaginer que dans ces pays les médecins seraient forcés de choisir entre les malades.

Pour l'heure, il semble que la priorité consiste à limiter les dégâts sanitaires, économiques, sécuritaires et sociaux que peut causer cette pandémie en Algérie. Ainsi la gestion sur plusieurs volets est primordiale dans l'immédiat.

Mais ce qui compte surtout, c'est « l'après ». Tous le prévoient : rien ne sera plus comme avant. Après cette crise Il faudra donc évaluer, de façon objective la réaction de notre système de santé face à une telle situation sanitaire.

L'Algérie doit donc tirer les enseignements, non seulement de l'expérience nationale mais aussi des expériences internationales.

A ce titre il faut comprendre pourquoi et surtout comment des pays comme l'Allemagne ont pu gérer cette crise avec de meilleurs résultats comparés à d'autres qui ont globalement le même niveau de budget en termes de santé. A Titre d'exemple, le budget de la santé en Allemagne est supérieur à celui de la France de 900 Millions d'euros seulement, ce qui n'explique pas la différence en termes de lits de soins intensifs qui atteint 36 000 en Allemagne Versus à peine plus de 6 000 en France. Certains analystes expliquent cette différence du fait de la décentralisation de la gestion en Allemagne Fédérale.

Ainsi donc, une gestion autonome et décentralisée des structures de santé serait une des clés pour permettre la mise en œuvre de façon moins complexe d'une couverture sanitaire qui puisse s'adapter plus rapidement aux besoins spécifiques et aléas de chaque région sanitaire en cas de crise sanitaire majeure...

Par ailleurs, on peut optimiser la capacité d'un pays à prendre en charge des patients en situation d'urgence sanitaire en créant une synergie entre les 2 secteurs public et privé, cela s'est observé en l'Allemagne où le malade peut être pris en charge dans l'un des 2 secteurs étant donné que ce sont les systèmes d'assurances qui payent, ces conditions ont permis de créer des nouveaux lits de réanimation au niveau des hôpitaux privés.

Dans notre pratique, nous avons été confronté au problème de la continuité des soins pour les patients présentant des maladies chroniques, telle que le cancer.

La mobilisation de lits de réanimations et la réduction de l'activité hospitalière de façon générale se doit d'être accomplie sans réduction des chances de guérison pour les patients souffrant d'autres pathologies.

La mortalité par covid 19 avoisine les 7%, essentiellement chez des sujets âgés ou porteurs de comorbidités. Ainsi la majorité des patients vont guérir spontanément (Sans aucun traitement). Par contre les patients atteints de cancers vont décédé dans la quasi majorité des cas lorsqu'ils ne reçoivent pas une traitement adapté le plus précocement possible. Nous avons donc considérés avec non collègues oncologues, anesthésistes-réanimateurs, biologistes, radiothérapeutes etc. que nous devions continuer à prendre en charge les patients atteints de cancers, en adaptant nos activités aux conséquences du confinement notamment l'absence de moyens de transports qui réduit considérablement le nombres des soignants aux niveaux tous les services du CLCC-Batna.

Nous avons été destinataires d'une instruction du ministère de la santé, nous demandant de stopper toute activité chirurgicale (hors urgences)à compter du 23 mars 2020.

En concertation avec l'équipe 'anesthésie et de réanimation nous considérons que la chirurgie du cancer est une urgence et que stopper l'ensemble de l'activité chirurgicale pour un délai non défini entrainera sans aucun doute une perte de chances de guérison, d'autant que les patients présentent le plus souvent des cancers avancés.

Dans notre pratique, nous avons adapté l'activité du service à la situation actuelle en prenant les mesures suivantes :

- Réduction de l'activité chirurgicale nécessitant des soins intensifs post-opératoires à 2 par jour afin de laisser des places pour d'éventuelles urgences respiratoires causées par le COVID-19.

- Interdiction des visites aux patients hospitalisés (sauf pour les opérés du jour). Les patients ont par ailleurs la possibilité de donner des nouvelles de leur état de santé par téléphone.

- Report par appels téléphoniques des consultations de contrôle pour les patients qui ne posent pas de problèmes

- Mise en place d'un centre de tri au sein du CAC de Batna, pour les consultations.

- Organisation des circuits des malades : Hospitalisation, consultations, information des parents de malades
- Transport du personnel assuré par l'hôpital.

Cette crise sanitaire inédite doit être l'amorce d'une révision de notre système de soins et du parcours du patient.

Il faut revenir à une médecine de proximité basée sur le médecin de famille, qui lui-même réfèrera à des médecins spécialistes et ainsi réservera l'hôpital en dernier recours. C'est pour le moment le seul moyen de réduire l'afflux au niveau des urgences et des services hospitaliers.

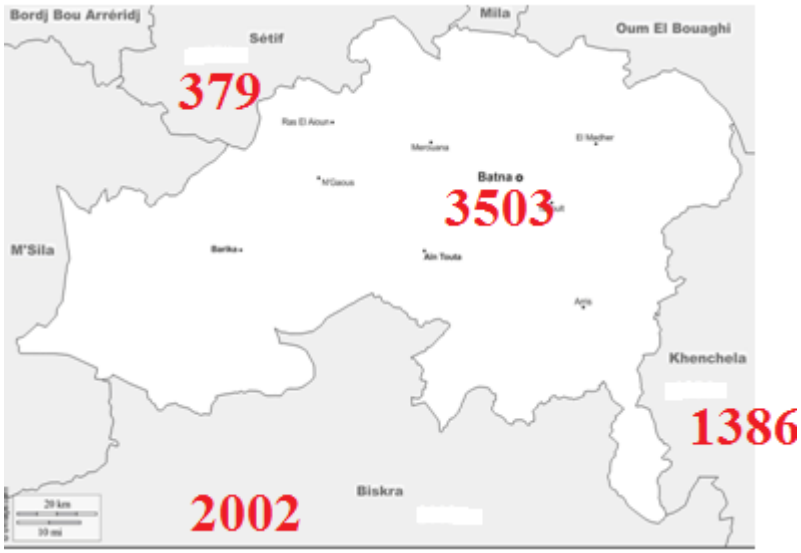
La complémentarité entre la médecine libérale et la médecine publique doit réellement être mise en place.

Enfin, nous avons énormément de retard dans la mise en place des systèmes d'informations sanitaires qui permettent un état des lieux et des statistiques en temps réels et facilitent la prise de décision.

Situation de la pandémie Covid-19
Du 12 Avril au 24 Juillet 2020

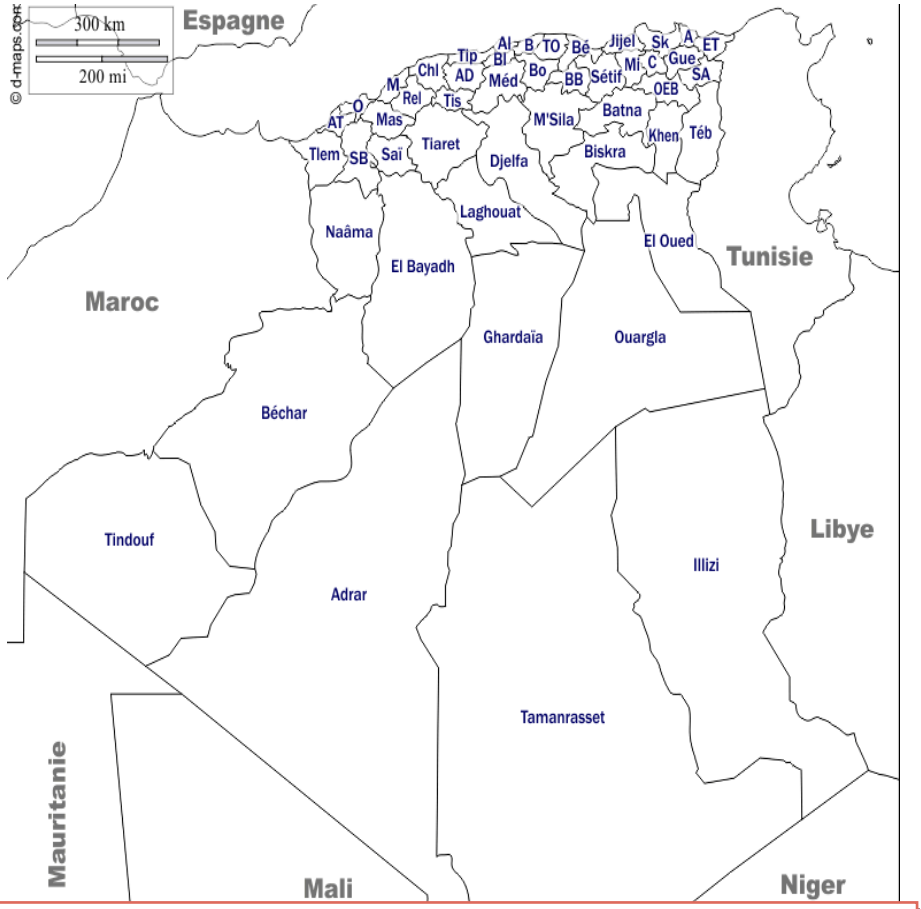
Répartition des cas par wilayas Limitrophes
N= 7287

Wilayas	Echantillonnage	Nombre de cas positifs	Fréquence de positifs %
Batna	3503	1449	41.36
Khenchela	1386	896	64.65
Biskra	2002	1358	67.83
Sétif	379	229	60.82
Oued Souf	17	08	47.06



Situation de la pandémie Covid-19 dans la wilaya de Batna
Du 12 Avril au 23 Juillet 2020

Covid-19 : Cumul des cas par wilaya - Algérie – 24Juillet 2020



Alger : 2572
Sétif : 2340
Blida : 2287
Oran : 1909
Batna : 974
Constantine : 917
Ouargla : 834
Tipaza : 769
Djelfa : 684
Bejaia : 673
Biskra : 671
El-Oued : 594
Tiaret : 568
Tlemcen : 567
M'Sila : 518
Tizi-Ouzou : 516
Bouira : 493
Khenchela : 491
Ain Defla : 478
Laghouat : 467
Médéa : 444
Boumerdes : 438
Tébessa : 413
Annaba : 407
Oum-El Bouaghi : 398
Bordj-Bouarreridj : 332
Adrar : 321
Gherdaia : 310
Mascara : 296
Mostaganem : 289
Skikda : 266
Ain T'émouchent : 265
Sidi-Bel-Abbes : 254
Tissemsilmet : 254
Guelma : 249
Béchar : 242
Mila : 240
Jijel : 219
Souk-Ahras : 200
El-Bayad : 186
Naama : 170
Relizane : 123
Tamanrasset : 122
Chlef : 107
El-Tarf : 107
Illizi : 69
Tindouf : 60
Saida : 56

Evolution de la situation en Algérie : 24 juillet 2020

Cas confirmés : 26 159
Guérisons : 17693
Décès : 1136
Cas en Réanimation : 65

Evolution de la situation en Algérie : 24 juillet 2020

Cas confirmés : 15 519 580
Guérisons :8 824 708
Décès : 633 605

Les bonnes pratiques de travail lors la manipulation des échantillons microbiologiques d'un patient suspect de COVID-19 dans LSB2

A.Benharrra, A.Kassah-Laouar
LCBM-CLCC-Batna
a.benharra@gmail.com

Bactério-Virologie-Hygiène-Hospitalière
Revue de la Littérature

Résumé :
Le diagnostic de lacovid 19 repose sur la RT-PCR en temps réel, la manipulation des échantillons microbiologiques doit respecter les recommandations de biosécurité de l'OMS, CDC, CNR…, la phase préanalytique concerne principalement les conditions de sécurité durant le prélèvement, conservation transport des échantillons, durant la phase analytique, le respect de bonnes pratiques lors de la manipulation de spécimens potentiellement infectieux (mesures de confinement de catégorie 2) est indispensable ainsi que la gestion des déchets biologiques, la notification des cas doit respecter les exigences des autorités nationales.
Mots clé : *Covid19, sars cov2, biosécurité, laboratoire, spécimens infectieux,*

Introduction

Le diagnostic spécifique de la COVID-19 est réalisé actuellement par RT-PCR en temps réel sur un prélèvement naso-pharyngé (écouvillon ou aspiration). Selon les recommandations de l'OMS, CDC, la manipulation deséchantillons microbiologiques d'un patient suspect de COVID-19 peut s'effectuer dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2 (LSB2) en respectant les bonnes pratiques de travail, particulièrement lors des manipulations pouvant générer accidentellement des aérosols, en mettant àdisposition une conduite à tenir en cas d'incident (traçabilité du personnel et deséchantillons). Seule la culture du virus doit se faire impérativement dans un LSB3. Ces recommandations sont amenées à évoluer au fur et à mesures que lesconnaissances s'affineront. Elles sont également susceptibles d'évoluer en fonctionde l'épidémiologie.

Phase préanalytique :

Prélèvement des échantillons [1]

Les échantillons doivent être prélevés par du personnel expérimenté et portant des équipements de protection individuelle (EPI) appropriés. Il est indispensable de procéder rapidement au prélèvement et à l'analyse d'échantillons appropriés chez les cas suspects, sous la direction d'un expert de laboratoire et il est recommandé de prélever une quantité suffisante d'échantillon clinique.Identifier les échantillons et les placer dans un sac hermétique, imperméable et étanche

Procédures de sécurité pour le prélèvement et le transport des échantillons

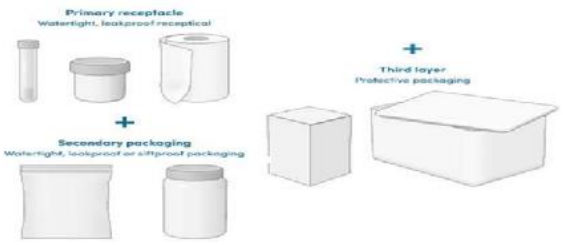
Les échantillons préparés à des fins d'analyse moléculaire peuvent être manipulés comme le sont les échantillons de cas suspects de grippe humaine. La mise en culture du virus pourrait nécessiter des mesures renforcées de sécurité biologique[2]. Pour garantir un traitement convenable et rapide des échantillons il est important d'établir une bonne communication avec le laboratoire et fournir les informations nécessaires, ainsi que l'application de mesures adéquates de biosécurité dans le laboratoire. Avertir le laboratoire de la situation et de son caractère urgent avant d'envoyer l'échantillon. Vérifier en outre que les échantillons sont correctement étiquetés et que les formulaires de demande de diagnostic sont convenablement remplis, accompagnés des informations cliniques requises [3]

Informations à consigner :

1- Informations sur le patient : – nom, date de naissance, sexe et adresse de résidence,, autres informations utiles (par exemple, numéro d'hospitalisation du patient, numéro d'identification dans le cadre de la surveillance, nom de l'hôpital, adresse de l'hôpital, numéro de chambre, nom et coordonnées du médecin, nom et adresse du destinataire des rapports) ;

2-Informations sur l'échantillon :

Date et heure de prélèvement de l'échantillon ; Site anatomique et lieu de prélèvement de l'échantillon ; Tests demandés ; Symptômes cliniques et antécédents pertinents du patient (dont : vaccins et traitements antimicrobiens reçus, informations épidémiologiques, facteurs de risque).



Transport des échantillons

Emballage et expédition vers un autre laboratoire

- Le service clinique prévient immédiatement le laboratoire de la suspicion d'infection COVID-19.
- Les prélèvements biologiques destinés au laboratoire doivent être limités au strict nécessaire (diagnostic d'infection COVID-19 et analyses urgentes liés aux soins du malade) [1]
- Les prélèvements respiratoires sont adressés au laboratoire obligatoirement par un transporteur dédié ou un soignant à pied en utilisant un triple emballage [4] (voir figure 1)
- Ne jamais utiliser de transport automatisé pour les spécimens respiratoires (ex.: pas de pneumatique ou de courroie).
- Le commis qui effectue le transport n'a pas besoin de revêtir un équipement de protection individuelle.
- Dans la mesure du possible, un point de chute unique devrait être défini dans chaque installation physique. [1]

Système de base du triple emballage

Comme son nom l'indique, un système de triple emballage utilisé pour contenir des matières infectieuses doit comporter trois couches :

• un récipient primaire ;

• un récipient secondaire étanche et à l'épreuve des fuites ou non tamisant (étanche aux pulvérulents) pour contenir et protéger le récipient primaire ;

• une troisième couche extérieure qui protège l'emballage secondaire des dommages physiques pendant le transport.

Pour rappel : l'extérieur des tubes sont désinfectés avant l'envoi selon les procédures en vigueur dans le service. La partie la plus externe du colis ne pénètre jamais dans la chambre du patient afin de garantir la sécurité du personnel en aval. Le triple emballage contenant tous les prélèvements à visée diagnostic destiné à la microbiologie ne sera ouvert qu'en laboratoire de sécurité microbiologique de niveau 2, sous PSM2 (poste de sécurité biologique de niveau 2)

Les autres prélèvements, destinés à l'hématologie, hémostase, biochimie…sont mis dans un emballage classique après désinfection des tubes et sont traités selon les procédures locales de manipulation d'échantillons potentiellement contaminés par des agents infectieux.

Phase analytique :

Manipulation des échantillons

Même si des publications démontrent la présence de virus dans le sang et les selles, aucune donnée ne permet de suspecter une source d'infection provenant de ces spécimens.

Lors de la manipulation de spécimens potentiellement infectieux, le personnel de laboratoire doit respecter les normes de confinement de catégorie 2 (Port du sarrau, Port de gants)

Effectuer toutes les procédures ayant le potentiel de générer des aérosols dans une enceinte de sécurité biologie (ESB) de catégorie :

- *Aliquotage et dilution des spécimens respiratoires*
- *Préparation et fixation (chimique ou à la chaleur) de frottis pour la microscopie*
- *Tests rapides (ex EIA RSV, influenza)*
- *Extraction d'acides nucléiques à partir d'échantillons respiratoires*

Lors de procédure pouvant générer des éclaboussures sous l'ESB, le travailleur doit bénéficier d'une protection contre celles-ci soit :

- L'écran de l'ESB qui descend minimalement sous les aisselles du travailleur (ajuster la chaise au besoin)
- Le port d'une visière (préférable) ou de lunettes de sécurité et d'un masque de procédure si l'écran de l'ESB ne descend pas suffisamment.

Utiliser les équipements de confinement appropriés (ex. : godets de sécurité, rotors scellés) pour la centrifugation des spécimens.

Décontaminer les surfaces avec un désinfectant standard après la manipulation des spécimens.De plus, si les procédures présentent un risque de générer des aérosols ou d'éclaboussures en dehors d'une ESB, le personnel de laboratoire doit : Porter un masque N-95 ou FFP-2

Revêtir une protection oculaire (lunettes protectrices ou visière)[1].

Pour réduire tout risque de dissémination en cas d'accident :

- Personnel en nombre limité dans la pièce du LSB2,
- Port de gants jetables à usage unique,
- Toute centrifugation doit se faire en nacelle étanche et toute ouverture de nacelle de centrifugation doit se faire sous PSM2
- Tout vortexage doit se faire sous PSM2,
- Le poste de sécurité microbiologique doit être nettoyé après usage avec un détergent-désinfectant virucide en suivant les recommandations du fabricant (respect de la concentration et du temps de contact),
- Disposer d'une procédure décrivant la conduite à tenir en cas de déversement de liquides biologiques ou de projections sous le PSM2,

- Procéder à une hygiène des mains avec PHA avec retrait des gants,

Inactivation virale

Les échantillons potentiellement infectieux peuvent être inactivés avant l'extraction ou le TAAN sans extraction de différente manière :

- Ajout du tampon de lyse sous ESB ; après incubation 10 minutes dans le tampon d'extraction le tube peut être sorti de l'enceinte.
- Inactivation à la chaleur (choisir une seule condition) :
  - 65 °C pendant 10 minutes
  - 70 °C pendant 5 minutes
  - 90 °C durant 2 minutes

La durée d'exposition à la chaleur a été calculée pour de petits volumes (200 ul) qui atteignent rapidement la température ciblée. Nous vous suggérons de faire des essais préalables pour vérifier selon le volume utilisé le temps nécessaire pour atteindre la température visée et ajouter ce temps au protocole d'inactivation thermique (par exemple, s'il faut 2 minutes au bain-marie pour que l'échantillon atteigne 65 degrés, exposer l'échantillon à la chaleur pendant (10 +2) : 12 minutes.

Mesures supplémentaires [5]

En plus de celles correspondant au confinement de niveau 2:

- l'accès au laboratoire doit être restreint au personnel formé et autorisé ;
- il faut limiter la présence de personnel non concerné lors de la manipulation d'échantillons potentiellement contaminés ;
- des gants de protection contre les virus doivent être portés par le personnel tout au long de la préparation de l'échantillon au test de détection.
- l'équipement ainsi que les vêtements de protection utilisés doivent être spécifiques au laboratoire ;
- il est préférable d'utiliser du matériel jetable plutôt que réutilisable. Si du matériel réutilisable est utilisé, il doit être décontaminé avant d'être lavé ;
- l'utilisation d'une centrifugeuse à godets de sécurité ("safetycups") est nécessaire. Les godets ne doivent être ouverts que sous l'ESM ;
- si un système de génération de vide est utilisé, il doit être équipé d'un filtre HEPA.

Lorsqu'un équipement de laboratoire est utilisé, il faut s'assurer qu'il ne génère pas d'aérosols ou il faut prévoir un temps d'attente avant de l'ouvrir (30 minutes pour que les aérosols disparaissent/se déposent).

Pour limiter le contact direct ou indirect avec le virus :

- un évier à commande non-manuelle doit être présent dans le laboratoire pour la décontamination des mains;
- tout matériel et contenant quittant l'ESM doit être décontaminé de manière adéquate (par exemple, les surfaces externes des tubes contenant l'échantillon).

Gestion des déchets

- Les déchets générés par la prise en charge des prélèvements respiratoires et de selles, quel que soit le statut COVID-19, déposés dans un container DASRI rigide sous PSM 2 seront éliminés après un autoclavage (30 min à 121°C). En cas d'absence d'autoclave dans le laboratoire, le container DASRI rigide sera rempli avec un volume (2 cm de hauteur) de Javel 0,5% ou tout autre désinfectant actif contre le COVID-19 avant de rejoindre le circuit standard des DASRI.
- Les containers rigides DASRI devront être fermés et désinfectés par un désinfectant actif contre le COVID-19 avant d'être sorti du PSM2
- Les déchets générés par la prise en charge des prélèvements sans ou à faible risque de contamination seront éliminés selon le circuit standard des DASRI.

Phase post analytique :

Notification des cas et des résultats d'analyse

Les laboratoires doivent respecter les exigences nationales relatives à la notification mais, de manière générale, il convient que les cas suspects soient signalés aux autorités de santé publique compétentes dès que le laboratoire reçoit un échantillon, avant même la réalisation des tests. Tous les résultats d'analyse, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent également être immédiatement communiqués aux autorités nationales. Si l'infection se propage, les laboratoires doivent immédiatement informer les autorités de santé publique de chaque nouveau cas confirmé ou test de dépistage positif si les tests confirmatoires nécessitent un délai. Les laboratoires doivent également communiquer périodiquement le nombre de résultats de tests négatifs aux autorités de santé publique.

Toute détection d'un cas humain potentiel d'infection par un agent pathogène émergent provoquant une maladie respiratoire aiguë sévère doit être immédiatement notifiée aux autorités de santé publique locales, infranationales et nationales. Cela permettra à ces autorités de prendre des décisions immédiates quant au lancement d'une enquête et à la portée des mesures d'intervention.

Conformément au Règlement sanitaire international (RSI) (2005), les autorités sanitaires nationales doivent informer l'OMS dans un délai de 24 heures de la survenue de tout événement susceptible de constituer une urgence de santé publique de portée internationale en vertu des critères définis.

Bibliographie :

1- **Judith Fafard, M.D.et al**2020. SARS-CoV-2 : guide pratique pour les demandes d'analyses de laboratoire en lien avec la COVID- Version 2 : 23 avril. INSPQ

2-**OMS**. 2019. Dépistage en laboratoire des cas suspects -d'infection humaine par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV)

3-**Bouscambert M., Lemaitre N., Allix-Le Guen N., Merens A., Lina B., Lina G.**2019. SFM, Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 3

5-https://www.biosecurite.be/biosecurite-sars-cov-2 2020. Consulté le 23-05-2020

RT-PCR en temps réel une méthode de diagnostic moléculaire incontournable pour le Covid-19

Bactério-Virologie-Hygiène-Hospitalière
Revue de la Littérature

A.Benbouza[1]- A.Kassah-Laouar[2]
LCBM-EPH Batna, LCBM-CLCC-Batna

Résumé :

*La **PCR** (Polymerase Chain Reaction) est une technique d'amplification génétique in vitro qui a été conçue au début des années 80 par un chercheur américain, **KaryMullis**. Cette technique, qui a révolutionné les approches expérimentales en biologie moléculaire, a été publiée pour la première fois en 1985 dans la revue scientifique "Science". A la fin des années 1990, une deuxième génération de tests PCR fait son apparition sous la forme d'un système qui permet de détecter le produit de la PCR au fur et à mesure qu'il s'accumule. C'est la "PCR en temps réel" dite également "PCR quantitative". La **RT-qPCR** est une technique qui permet de faire **une PCR (réaction en chaîne par polymérase) quantitative à partir d'un échantillon d'ARN**. L'ARN est tout d'abord rétrotranscrit grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ce dernier est ensuite utilisé pour réaliser une PCR quantitative. À l'heure actuelle, le diagnostic du COVID-19 repose principalement sur les caractéristiques cliniques, les antécédents épidémiologiques, l'imagerie pulmonaire et la détection en laboratoire. Bien que les tests sérologiques soient rapides et nécessitent un équipement minimal, leur utilité peut être limitée pour le diagnostic d'une infection aiguë au SRAS-CoV-2, car il peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines après le début des symptômes pour qu'un patient monte une réponse détectable en anticorps.*

***Mots clés** : PCR, RT-PCR, ARN, ADNc, COVID-19, SARS-COV-2*

Introduction :

En l'absence de traitement curatif ou de vaccins thérapeutiques spécifiques pour COVID-19, il est essentiel de détecter la maladie à un stade précoce et d'être en mesure d'isoler immédiatement un patient infecté. Les dernières directives recommandent de confirmer le diagnostic de COVID-19 par analyse biologique **RT-PCR** (réaction en chaîne par polymérase à partir d'un échantillon d'ARN ou séquençage de gènes) d'échantillons respiratoires ou sanguins avant décision d'hospitalisation [1]. La technologie de PCR en temps réel devient de plus en plus populaire dans différents secteurs d'activité. Cette technologie est basée sur la détection et la quantification d'un reporter fluorescent dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés pendant la réaction de PCR. Cependant, compte tenu des aléas possibles lors de la collecte et du transport des échantillons, ainsi que des performances des kits, le taux de sensibilité total de l'analyse RT-PCR pour les échantillons d'écouvillon de gorge est estimé comme compris entre 30 % et 60 %.Enfin, de récentes recherches ont suggéré que la sensibilité de la RT-PCR pour l'infection au COVID-19 est PCR de 71 %. Cette faible sensibilité de la technique RT-PCR implique qu'un grand nombre de patients COVID-19 ne seront pas identifiés rapidement et pourraient ne pas recevoir à temps le traitement approprié. De plus, cette carence de détection -tout comme l'existence de cas asymptomatiques - accroît considérablement le risque de propagation du virus. « Le diagnostic précoce de COVID-19 est crucial pour le traitement et le contrôle de la maladie »[2].

Historique :

Russell Higuchi fut l'un des premiers à faire l'analyse des cinétiques de la PCR (polymerase Chain Reaction) en élaborant un système qui détectait le produit de la PCR au fur et à mesure qu'il s'accumulait. Ce système en « temps réel » utilisait le bromure d'éthidium comme agent intercalant dans chacune des réactions d'amplification et un thermocycleur modifié pour stimuler l'émission des échantillons par rayonnements UV. L'émission de la fluorescence était détectée à l'aide d'une caméra CCD (charge-coupleddevice). Une augmentation de l'émission de la fluorescence était observée lorsque le bromure d'éthidium se fixait à l'ADN double brin produit au cours de l'amplification. En traçant l'augmentation de l'émission de fluorescence en fonction du nombre de cycles, le système produit des courbes d'amplification exhibant un schéma plus complet du processus de la PCR que la simple détermination d'amplicons (produits d'amplification) accumulés en fin d'amplification[3].

Pourquoi les tests moléculaires ?

La pandémie de SRAS-CoV-2 en cours a causé un besoin sans précédent de dépistage diagnostic rapide [4]. En effet, l'émergence du virus du SRAS-CoV-2 et la croissance exponentielle des cas de COVID-19 a mis le système de santé Algérien et le monde entier en face d'un défi titanesque pour un diagnostic rapide et précis

notamment devant la limite des tests sérologiques pour le diagnostic du Sars-Cov-2 en phase aigüe puisque ça peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines après le début des symptômes pour qu'un patient montre une réponse détectable en anticorps [5].À l'heure actuelle, le diagnostic du COVID-19 repose principalement sur les caractéristiques cliniques, les antécédents épidémiologiques, l'imagerie pulmonaire et la détection en laboratoire.Bien que les tests sérologiques soient rapides et nécessitent un équipement minimal, leur utilité peut être limitée pour le diagnostic d'une infection aiguë au SRAS-CoV-2, car il peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines après le début des symptômes pour qu'un patient monte une réponse détectable en anticorps [5].A ce jour, les seuls tests recommandés pa la Haute Autorité de Santé (HAS) pour poser le diagnostic du COVID-19 lors de la phase aiguë sont les tests moléculaires par RT-PCR. Ils reposent sur la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 à partir d'un prélèvement nasopharyngé [6].

Un nouveau pathogène pandémique :Le Sars-CoV-2, septième coronavirus humain

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin à sens positif qui provoquent des maladies importantes chez l'homme et les animaux [7]. Au cours des deux dernières décennies, au moins trois nouveaux coronavirus pathogènes pour l'homme ont franchi les barrières des espèces pour provoquer des épidémies majeures. Il s'agit notamment du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-1), du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 le plus récent (SRAS-CoV-2) [7]. Émergeant fin 2019, le Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) provoqué par le SRAS-CoV-2 s'est propagé rapidement dans le monde entier et a été déclaré pandémie par l'OMS.

Virologie de SARS-COV-2

Le Sars-CoV-2, septième coronavirus humain

C'est un virus enveloppé à ARN simple-brin linéaire de la famille des bétacoronavirus dont le génome fait 29.903 paires de base. Tout comme le Sars-CoV, agent étiologique du SRAS, il fait partie du sous-genre des *Sarbecovirus*. S'ils sont proches génétiquement, ces deux virus sont tout à fait distincts. Il n'existe que sept souches de coronavirus humaines [8].

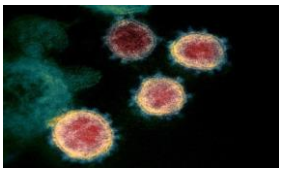


Figure 1 : Coronavirus vu au microscope électronique [9]

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure, comporterait, semble-t-il, une nucléocapside hélicoïdale à l'intérieur d'une capside de structure icosaédriques, entourée d'une enveloppe membranaire. Ils ont été nommés d'après leur aspect en couronne observé en microscopie électronique *(Figure 2)* [9,10]. Les coronavirus sont munis d'une enveloppe virale incluant une capside caractérisée par des protéines dites « protéines de pointe ».

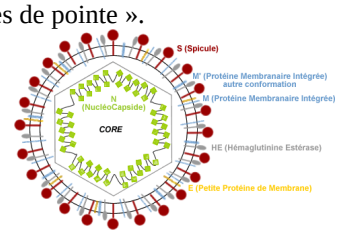


Figure 2 : Structure du cornavirus [10-11]

Le réservoir naturel du Sars-CoV-2 semble être la chauve-souris. Plusieurs hypothèses ont été émises concernant l'hôte intermédiaire du virus, notamment celles du serpent et du pangolin, mais aucune n'a été validée avec certitude.Le Sars-CoV-2 utilise la même porte d'entrée dans les cellules que Sars-CoV, le récepteurACE2 sur les cellules épithéliales. La protéine S (pour *spike*) sur l'enveloppe du virus a une affinité suffisante avec ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule.À l'intérieur de celle-ci, l'ARN viral est répliqué par une polymérase virale. Les étapes de transcription et de traduction nécessaires à la formation des protéines sont assurées par la machinerie cellulaire. Le virus s'assemble dans le réticulum endoplasmique, puis migre vers la membrane plasmique dans des vésicules pour bourgeonner et infecter d'autres cellules [12].

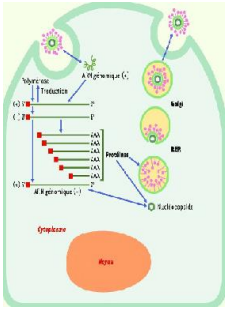


Figure 3 : Le cycle infectieux d'un coronavirus. Le virus entre dans la cellule et libère son ARN génomique de polarité positive. Celui-ci est répliqué en deux brins : un brin de polarité positive qui sera encapsidé dans les virions et un brin de polarité négative qui servira de matrice à la synthèse des protéines virales. Le virus s'assemble dans le réticulum endoplasmique rugueux et est transporté vers la membrane plasmique par une vésicule golgienne. Il bourgeonne et infecte une nouvelle cellule. © Isabelle Tratner, *ResearchGate[10-12]*

Ils ontun génome à ARN d'une taille de 26 à 32 kilobases. Tous les Coronavirus ont un génome d'ARN non-segmentés organisé de la même manière : les deux tiers environ du génome

contiennent deux grands « cadres de lecture ouverts » et se chevauchant (dits *ORF1a* et *ORF1b*). Ces deux cadres sont traduits en « polyprotéines réplicase » *pp1a et pp1ab*. Ces poly protéines sont ensuite traitées pour générer 16 protéines non structurales. La partie restante du génome contient des ORF pour les protéines structurales, y compris la pointe (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléoprotéine (N). Un certain nombre de protéines accessoires spécifiques à la lignée sont également codées par différentes lignées de Coronavirus. [9-13]. Une séquence du génome viral a été mise en ligne virological.org le 10 janvier (Wuhan-Hu-1, numéro d'accès GenBank MN908947).

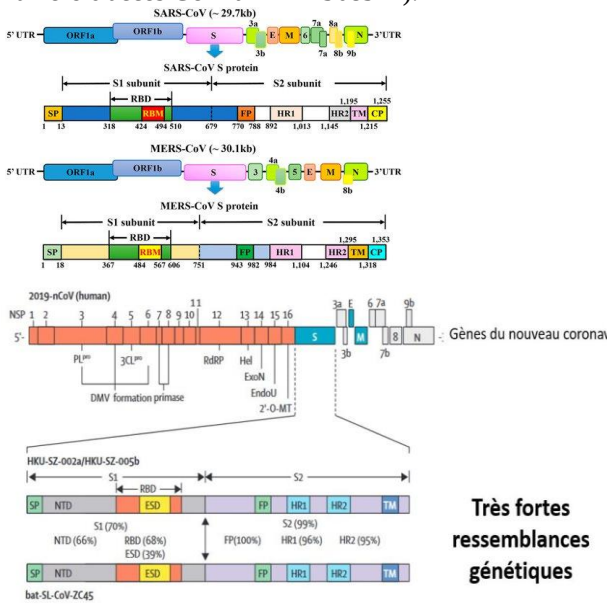


Figure 4 : Organisation génomique des coronavirus (SRAS et MERS CoV) [14]

Les résultats de l'analyse phylogénétique menée par Kumar et al.[15]ont révélé que le SRAS-CoV-2 pouvait provenir de chauves-souris ou de pangolins. La taille du génome du SRAS-CoV-2 varie de 26 à 32 kb, de polarité positive [16], et comprend 6 à 11 ORF dépourvus du gène de l'hémagglutinine-estérase. Ils peuvent muter et se recombiner [17]. Cependant, il comprend des régions non traduites flanquantes 5 'et 3' (UTR) [15-18]a indiqué une diversité génétique et l'évolution rapide du Covid-19 sur base d'analyses génétiques menées sur les génomes du SRAS-CoV-2 ont révélé de nombreuses mutations et suppressions sur les régions codantes et non codantes.

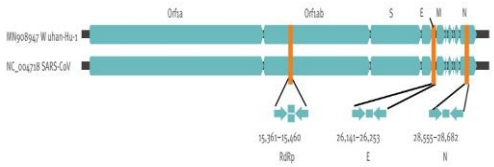


Figure 5 : Positions relatives des cibles d'amplicons sur le coronavirus du SRAS et le nouveau génome du coronavirus 2019.
E : gène de protéine d'enveloppe ;M : gène de protéine membranaire ;N: gène de la protéine nucléocapside; ORF: cadre de lecture ouvert; RdRp: ARN dépendant de l'ARN, gène de polymérase; S: gène de la protéine de pointe.
Les nombres sous les amplicons sont des positions du génome selon SARS-CoV, GenBank NC_004718 [19].

Les fixateurs inactivent-ils le virus ?

Le SARS-CoV-2 est détruit en 1 min par l'éthanol à 60°-70°, ou le glutaraldehyde à 2%. Pour le SARS-CoV-1, le méthanol (>70°) le détruit en 30 secondes et le formaldehyde de 0.7 à 1% le détruit en 2 min. Des concentrations plus faibles n'ont pas été testées mais une concentration à 0,009% met 24h à inactiver un autre type de coronavirus (canin) (Kampf *et al*, 2020). Le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) à 0.5% et l'hypochlorite de soude (eau de javel) à 0.1% le détruisent en 1 min. A noter que **pour être efficace le formol doit être maintenu à température ambiante**, et non à 4°C [20].
En pratique les milieux liquides qui renferment de l'éthanol ou du méthanol sont susceptibles d'inactiver le virus si l'on respecte un délai d'action suffisant. Le formol est également efficace avec un délai d'action qui dépend de sa concentration (2 min à 0.7% à 24h à 0.01%).

Principe de la RT PCR

La RT-PCR a été mise au point pour utiliser les ARN comme matrice d'amplification de la PCR. Elle est certainement la méthode la plus sensible pour détecter (et éventuellement quantifier), les ARN messagers au niveau d'un organe, d'un tissu ou d'une cellule. Elle permet de quantifier un type d'ARN initialement présent dans un échantillon. Elle est par exemple utilisée pour connaître le niveau d'expression d'un gène dans une condition donnée. Plus un gène est exprimé, plus le nombre de molécules d'ARN synthétisées sera grand. Grâce à la qRT-PCR, les chercheurs peuvent donc comparer le niveau d'expression d'un gène donné dans deux conditions différentes.Dans ce but elle est souvent réalisée *in situ* (PCR *in situ*) c'est-à-dire sur du matériel biologique fixé. Elle est également utilisée pour la construction de banques d'ADNc, le tri d'ARNm (Differencial Display RT-PCR) ainsi que la construction de sondes d'ADN [21,22]. La RT-PCR peut se faire dans un appareil particulier qui permet de visionner en temps réel la synthèse des fragments d'ADN. Pour cela, des molécules fluorescentes qui se fixent sur l'ADN sont utilisées. La fluorescence de l'échantillon augmente proportionnellement au nombre de molécules d'ADN [23].

RT-PCR en temps réel et covid-19

La méthode de diagnostic de référence du Covid-19 est la RT-PCR (Reverse-Transcription

Polymerase Chain Reaction) à partir d'un prélèvement nasopharyngé. Cette technique de laboratoire permet de multiplier un fragment du génome du virus (ici de l'ARN) pour le rendre facilement détectable, c.a.d des régions spécifiques du génome pathogène sont amplifiées. La détection a lieu à l'aide de marqueurs fluorescents au cours de la PCR en temps réel. Ceux-ci sont généralement couplés à des sondes oligonucléotidiques, qui se lient spécifiquement à l'amplicon de la PCR. La détection des intensités de fluorescence durant la PCR en temps réel permet de détecter et de quantifier les produits amplifiés sans avoir à ré-ouvrir les tubes d'échantillon après la PCR [24].

Lors d'un test, un contrôle positif et négatif sont réalisés simultanément pour s'assurer que le test a bien fonctionné et qu'il n'y a pas de défaut technique ainsi que pour contrôler qu'il n'y a pas de contamination du test (par exemple par la personne qui manipule).

La première étape de la RT-PCR consiste à convertir l'ARN du virus (s'il est présent dans l'échantillon) en ADN. Ensuite, des amorces vont se fixer sur l'ADN pour initier la multiplication. Celles-ci ne font que quelques dizaines de bases (pour rappel, le génome d'un coronavirus fait environ 30 000 bases). Une enzyme appelé ADN polymérase va alors se déplacer sur le brin d'ADN et recréer synthétiquement un fragment du virus. Ce cycle va être répété à plusieurs reprises et le nombre de fragments d'ADN sera doublé après chacun d'entre eux. Si le virus est présent dans l'échantillon, il sera facilement détectable à la fin de la RT-PCR.

Le profil d'une réaction PCR quantitative classique peut se décomposer en 3 étapes :

- une première étape dite de bruit de fond : la quantité de fragment amplifié est insuffisante pour générer un signal fluorescent supérieur au bruit de fond (et donc la fluorescence générée).
- une seconde étape de phase exponentielle de croissance : la quantité de fragment amplifié génère un signal fluorescent supérieur au seuil de détection de l'appareil, puis le nombre de produits amplifié double à chaque cycle. En coordonnées logarithmiques, cette phase est représentée par une droite.
- une dernière étape de phase de plateau : certains composants de la réaction (et en particulier le nombre de molécules de Taq disponibles) deviennent limitants. Le système ne permet plus une amplification exponentielle.

Comment choisit-on une amorce?

Les amorces peuvent être créées synthétiquement en laboratoire. Elles doivent être spécifiques à chaque virus étudié et ne doivent pas pouvoir s' «accrocher» à d'autres virus, ceci afin de ne pas les amplifier s'ils sont présents dans l'échantillon. Pour le SRAS-Cov-2, les scientifiques ont tout d'abord isolé et séquencé son génome. En le comparant à d'autres virus, ils ont pu identifier plusieurs séquences de génome spécifiques au SRAS-Cov-2 et ainsi déterminer les candidats potentiels pour devenir des amorces dans le test de diagnostic de la RT-PCR. Les tests en laboratoire ont pu identifier 10 amorces (sur 375 candidats) qui représentaient des séquences situées sur 3 gènes : gène E (codant pour une protéine de l'enveloppe du virus), Gène N (codant pour une protéine de la capsule du virus) et RdRp (codant pour une enzyme capable de répliquer l'ARN du virus) [7,25].

Table 1. Amorces et sondes, RT-PCR en temps réel pour le Covid-19 Dosage

Gene Testé	Oliginucléotides	Séquence[a]
RdRP gene	RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG
	RdRp_SARSr-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ
	RdRP_SARSr-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-B
	RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA
E gene	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BB
	E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA
N gene	N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG

[a]: W est A / T; R est G / A; M est A / C; S est G / C. FAM: 6-carboxyfluorescéine; BBQ: blackberry queuncher

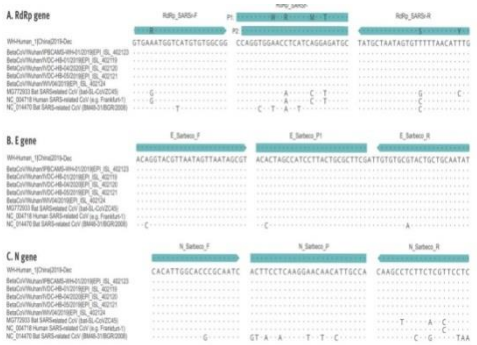


Figure 6 : Alignements partiels des régions de liaison des oligonucléotides, coronavirus liés au SRAS (n = 9) [19].

Les panels montrent six séquences disponibles de 2019-nCoV, alignées sur les séquences partielles correspondantes de la souche SARS-CoV Frankfurt 1, qui peuvent être utilisées comme contrôle positif pour les trois tests de RT-PCR. L'alignement contient également un virus de chauve-souris étroitement apparenté (isolat de CoV lié au SARS de chauve-souris bat-SL-CoVZC45, numéro d'accès GenBank MG772933) ainsi que le membre le plus éloigné du clade CoV de chauve-souris liée au SRAS, détecté en Bulgarie (numéro d'accès GenBank NC_014470). Les points représentent des nucléotides identiques par rapport à la séquence WH_Human_1. Les substitutions de nucléotides sont spécifiées. Des alignements plus complets peuvent être trouvés dans l'article de Cocarmen et al. [19].

Propriétés générales de la PCR quantitative (= en temps réel)

Détection à partir de 100 copies d'une séquence dans l'échantillon (environ 10^{-15}g)

Quantification absolue ou relative

Très nombreuses applications (génotypage, étude de l'expression des gènes, chIP...)

Pour avoir la meilleure efficacité possible: amplicons de petite taille (70 à 250/300 bp)

Principe général de détection: utilisation d'un (ou plusieurs) fluorochromes:l'émission de fluorescence est le reflet de la quantité d'ADN synthétisée à chaque cycle⎫
Principe des appareils de Q-PCR: un thermocycleur couplé à un fluorimètre qui mesurela fluorescence émise à chaque cycle (fluorimètre= laser pour exciter les fluorochromes+système de détection de la fluorescence émise)⎫
Etablissement de la courbe primaire de PCR : émission de fluorescence=f(n).
Cette courbe permet de déterminer la valeur de CT, qui permet ensuite d'estimer (de manière absolue ou relative) la quantité X0présente au départ dans l'échantillon.

Protocole

Pré-analytique : prélèvement, conservation et transport des échantillons

Attention : Tous les échantillons doivent être considérés comme potentiellement infectieux.

Important : Les données disponibles jusqu'à présent indiquent que l'expectoration est le matériel de prélèvement le plus approprié pour la détection du SRAS-CoV.

Qu'est-ce qu'un virus et qu'est-ce que le matériel génétique ?

Un **virus** est un organisme microscopique constitué de matériel génétique entouré d'une enveloppe moléculaire. Ce matériel génétique peut être composé d'ADN ou d'ARN.

L'**ADN** est une molécule à deux brins présente dans tout type d'organismes, notamment les animaux, les plantes et certains virus, qui contient le code génétique, c'est-à-dire le programme selon lequel l'organisme se construit et se développe.

L'**ARN** est une molécule, généralement composée d'un seul brin, qui copie et transcrit une partie du code génétique de l'organisme pour la transmettre à des protéines qui synthétisent d'autres molécules nécessaires à l'accomplissement des fonctions essentielles à la vie et au développement de l'organisme. Il existe différents types d'ARN permettant la copie, la transcription et la transmission du matériel génétique.

Certains virus, dont le coronavirus (SARS-Cov-2), ne contiennent que de l'ARN, ce qui signifie qu'ils ont besoin de s'infiltrer dans des cellules saines pour se multiplier et survivre. Une fois dans la cellule, le virus utilise son propre code génétique (de l'ARN dans le cas du coronavirus) pour prendre le contrôle de celle-ci et la « reprogrammer » pour qu'elle se mette à produire des virus.

Pour détecter précocement ce type de virus dans l'organisme à l'aide de la RT-PCR en temps réel, les scientifiques doivent convertir son ARN en ADN selon un processus appelé « transcription inverse ». Cela est nécessaire car, contrairement à l'ADN, il n'est pas possible de copier, ou d'« amplifier », l'ARN en laboratoire. Or, l'amplification est une étape clé du processus de RT-PCR en temps réel pour la détection des virus.

Les scientifiques amplifient plusieurs centaines de milliers de fois une partie de l'ADN viral transcrit. L'amplification est une étape importante car elle permet aux scientifiques d'obtenir une grande quantité des segments de l'ADN viral pour pouvoir confirmer avec exactitude la présence du virus, et leur évite d'avoir à rechercher une quantité infime du virus parmi des millions de brins d'information génétique.

Pourquoi utiliser la RT-PCR en temps réel ?

La technique de RT-PCR en temps réel, hautement sensible et spécialisée, permet d'établir un diagnostic fiable en seulement trois heures, bien que les laboratoires mettent généralement six à huit heures en moyenne. Elle est beaucoup plus rapide que les autres méthodes d'isolation du virus disponibles et présente un risque plus faible de contamination ou d'erreur puisque toutes les étapes peuvent être réalisée dans un tube fermé. Parmi les méthodes disponibles, elle reste la plus précise pour la détection du coronavirus.

Les virus n'étant présents dans l'organisme que pendant une certaine durée, la RT-PCR en temps réel ne permet pas de déterminer si un individu a été infecté par le passé, ce qui est pourtant utile pour comprendre le développement et la propagation du virus. Pour détecter, suivre et étudier les infections passées, en particulier les infections asymptomatiques qui auraient contribué à la propagation du virus, d'autres méthodes sont nécessaires.

Depuis plus de 20 ans, l'AIEA, en partenariat avec la FAO, forme des experts du monde entier à l'utilisation de la technique de RT-PCR en temps réel et leur fournit du matériel, notamment dans le cadre de son réseau VETLAB, composé de laboratoires de diagnostic vétérinaire. Cette technique a récemment été utilisée pour diagnostiquer d'autres maladies, comme les maladies à virus Ebola et à virus Zika, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (virus MERS-CoV), le syndrome respiratoire aigu sévère (virus SARS-Cov-1) et d'autres zoonoses et maladies animales importantes. Les zoonoses sont des maladies animales qui peuvent aussi toucher l'homme[26].

Comment fonctionne la RT-PCR en temps réel avec le coronavirus ?

Prélèvement des échantillons

Pour le prélèvement des écouvillons, utiliser le matériel suivant :

Utiliser uniquement des écouvillons à pointe en Dacron ou rayonne sur tige en matière plastique.

Ne pas utiliser d'écouvillon avec tige en bois ou en aluminium.

Collecte, suivi et étiquetage des échantillons
Une personne affectée à cette tâche se charge de la réception/collecte, encodage et suivi des échantillons collectés de différentes provenances.

Conservation des échantillons
Une congélation de routine ou une conservation prolongée des échantillons peut nuire à la performance du test.
Les échantillons sont conservés entre +2 et +8°C. (Si les échantillons doivent être envoyés au laboratoire d'analyse, les envoyer dès que possible après le prélèvement, en respectant les prescriptions du laboratoire en matière de transport d'échantillons au SRAS-CoV).
Les écouvillons qui ne sont pas analysés dès leur arrivée au laboratoire doivent être stockés entre +2 et +8°C et traités dans un délai de 24 heures. Les écouvillons qui ne peuvent pas être traités dans les 24 heures suivant leur prélèvement doivent être stockés à –20°C ou à des températures inférieures et analysés dans les 30 jours suivant la date de prélèvement.

Transport des échantillons
Les écouvillons doivent être transportés sous couvert du froid.
Si les écouvillons doivent être envoyés au laboratoire d'analyse, les envoyer sous réfrigération dès que possible après le prélèvement en respectant les prescriptions du laboratoire pour le transport. Les échantillons doivent être envoyés conformément aux réglementations locales et nationales en vigueur en matière de transport de matériel potentiellement contaminé*

Inactivation de l'infectiosité virale
Les manipes se déroulent dans un poste de sécurité biologique classe II en veillant à respecter les règles de biosafety indiquées par l'OMS notamment le port des équipements personnels de protection (Masque FFP2 ou FFP3, lunettes de sécurité, blouse et gants).

Extraction de l'ARN :
Les échantillons inactivés sont traités sous hotte. L'extraction peut être manuelle ou automatisée. L'ensemble du processus est effectué à l'aide de pointes filtrées. Cette étape est sujette à une contamination croisée entre les échantillons : les pointes filtrées doivent être changées entre chaque pipetage. Le nettoyage de la hotte chimique et des pipettes entre chaque lot d'extraction
L'ARN ainsi extrait contient à la fois le matériel génétique de la personne et, s'il est présent, l'ARN du virus.
La RT-PCR se déroule en deux phases :
1- Une première phase correspond à la copie d'ARN messager en ADN complémentaire (ADNc) et 2-une seconde phase correspond à une réaction PCR classique sur l'ADNc synthétisé.

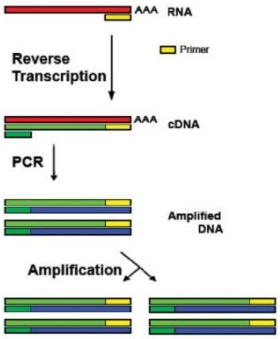


Figure 7 : Avant tout conversion de l'ARN en ADNc

1-Etape de conversion de l'ARN en ADNc : Synthèse de l'ADNc
La RT-PCR est une technique qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN.
Dans la première phase, l'ARN messager à étudier est repéré en utilisant une sonde oligonucléotidique spécifique (amorce 1 qui s'hybride à l'extrémité 3' du seul mARN auquel on s'intéresse), L'ARN est tout d'abord rétrotranscrit grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). La synthèse d'ADNc est donc catalysée par des ***transcriptases inverses*** (***reverse transcriptase (*RT)** en anglais). Ces enzymes sont des **ADN polymérases ARN dépendantes**, capables d'utiliser un brin d'ARN comme matrice pour catalyser la synthèse du brin d'ADN complémentaire (cf. tableau ci-dessous). Cela correspond effectivement à l'**«inverse»** d'une réaction de transcription de l'ADN en ARN.

Tableau II:**Appariement des bases**

ARN matrice	Appariement	ADNc synthétisé
A	**avec**	**T**
U	**avec**	**A**
G	**avec**	**C**
C	**avec**	G

Comme toutes les ADN polymérases, les transcriptases inverses ne peuvent pas initier seules la synthèse d'un brin d'ADN. Elles ont besoin d'une **amorce** possédant une extrémité 3'-OH libre. Lorsque les ARN à amplifier sont polyadénylés en 3' (ARNm eucaryotes par exemple), l'amorce choisie peut être simplement une séquence polyT constituée d'une succession de désoxythymidines (comme sur le schéma ci-dessous en rouge). Dans ce cas, tous les ARNm sont *a priori* copiés en ADNc. Ce dernier est ensuite utilisé pour réaliser une PCR. La transcriptase inverse ou rétrotranscriptase est une enzyme utilisée par

les rétrovirus et les rétrotransposons qui transcrivent l'information génétique des virus ou rétrotransposons de l'ARN en ADN, qui peut s'intégrer dans le génome de l'hôte.

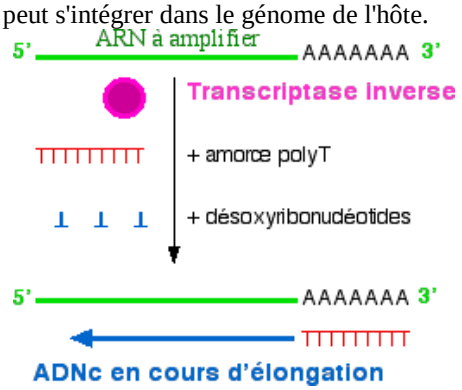


Figure 8 : Schéma simplifié du principe de la réaction de transcription inverse en présence d'amorce polyT

Remarque : il est aussi possible de réaliser l'étape de transcription inverse directement avec les amorces spécifiques de l'ARN d'intérêt, sans utiliser d'amorce polyT (non illustré). Dans ce cas, l'ADNc obtenu est complémentaire du seul ARN d'intérêt.
Une seconde amorce oligonucléotidique spécifique (amorce 2) permettra la synthèse du second brin par extension.
Le produit final est un ADN dont l'un des brins est complémentaire de l'ARN d'intérêt et l'autre brin a la même séquence que cet ARN d'intérêt (à la substitution près de U par T).
L'ADN complémentaire synthétisé servira ensuite de matrice pour une réaction PCR classique.
La technique RT-PCR a permis de montrer que la transcription de tous les gènes s'effectuait dans tous les tissus et ceci même pour les gènes qui présentent une très grande spécificité tissulaire. On parle dans ces conditions de transcription illégitime.
Il est évident qu'avant les techniques d'amplification génique, la sensibilité des méthodes classiques n'avait pas permis de mettre en évidence un tel phénomène.
La PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier *in vitro* une région spécifique d'un acide nucléique donné.

1- Etape d'Amplification ou PCR classique

Selon les protocoles (nombreux et variés), il est recommandé d'inhiber la réaction de transcription inverse et de détruire ou dénaturer l'hybride ARN/ADNc.

Le mélange est ensuite placé dans un appareil de RT-PCR, où il est chauffé et refroidi suivant des cycles qui déclenchent des réactions chimiques permettant d'obtenir de nouvelles copies, identiques, des segments de l'ADN viral cible. Les cycles se répètent de nombreuses fois pour continuer à copier les segments de l'ADN cible. À chaque cycle, la quantité double : on passe de deux copies à quatre, puis de quatre à huit et ainsi de suite. Le processus de RT-PCR comprend généralement 35-40 cycles, ce qui signifie qu'à la fin du processus, environ 35 milliards de nouvelles copies des segments d'ADN viral sont produites à partir de chaque brin de l'ARN viral présent dans l'échantillon.
À mesure que les copies des segments de l'ADN viral sont produits, les marqueurs se fixent sur les brins d'ADN et émettent une fluorescence qui est mesurée par l'ordinateur de l'appareil. Les résultats s'affichent en temps réels à l'écran. L'ordinateur effectue un suivi de la quantité de fluorescence dans l'échantillon à la fin de chaque cycle. Lorsque cette quantité dépasse un certain seuil, la présence du virus est confirmée. Le nombre de cycles nécessaires pour atteindre ce seuil permet également aux scientifiques d'estimer la gravité de l'infection : plus le seuil est atteint rapidement, plus l'infection est grave.

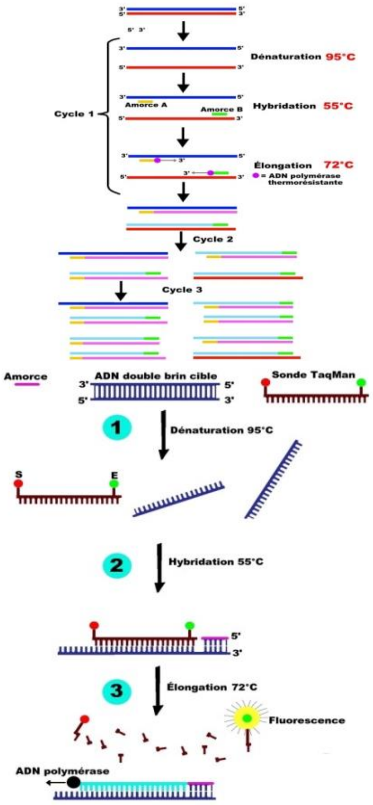


Figure 9 : Chronologie de la PCR

Dans un premier temps, la Taq polymérase catalyse la synthèse du second brin d'ADNc en utilisant le premier brin comme matrice.
Ensuite, la PCR permet d'amplifier le fragment d'ADNc.

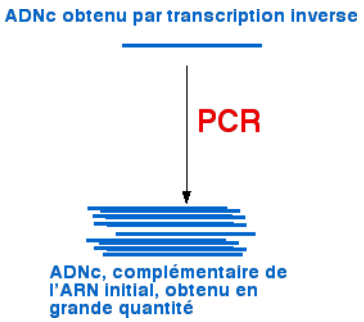


Figure 10 : La synthèse du second brin d'ADNc ainsi que la PCR sont effectués dans un deuxième temps par la Taq polymérase

Le profil d'une réaction PCR quantitative classique peut se décomposer en 3 étapes :

- une première étape dite de bruit de fond : la quantité de fragment amplifié est insuffisante pour générer un signal fluorescent supérieur au bruit de fond (et donc la fluorescence générée).
- une seconde étape de phase exponentielle de croissance : la quantité de fragment amplifié génère un signal fluorescent supérieur au seuil de détection de l'appareil, puis le nombre de produits amplifié double à chaque cycle. En coordonnées logarithmiques, cette phase est représentée par une droite.
- une dernière étape de phase de plateau : certains composants de la réaction (et en particulier le nombre de molécules de Taq disponibles) deviennent limitants. Le système ne permet plus une amplification exponentielle.

- Trois phases

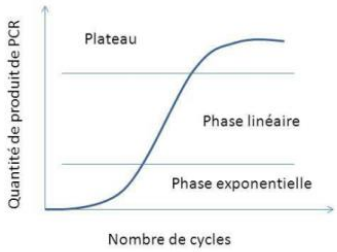
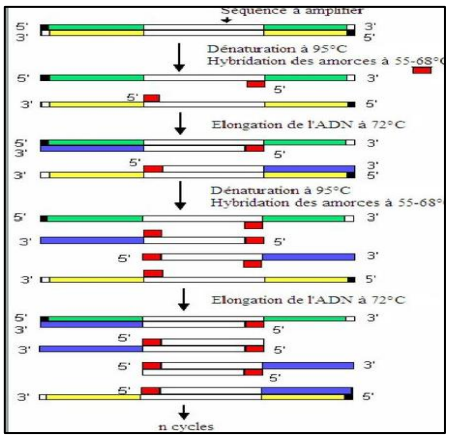


Figure 11 : étape d'une PCR

Remarque : Certaines ADN polymérases ADN dépendantes thermostables comme celle *de Thermusthermophilus* (*Tth*), ont naturellement une activité transcriptase inverse en présence d'ions manganèse. D'où l'idée d'effectuer la réaction de transcription inverse et la PCR dans le même tube et avec la même enzyme. (Nous ne discuterons pas ici des avantages et inconvénients respectifs de cette méthode).



La PCR se déroule par cycles composés de trois étapes (Cf. fig.12):

- **étape 1** : dénaturation (à 95°c) des doubles brins d'ADN pour donner des simples brins
- **étape 2** : hybridation (environ 55°C) d'un couple d'oligonucléotides amorces (amorce A et amorce B) qui délimitent la région d'ADN à amplifier
- **étape 3** : l'élongation par une ADN polymérase thermorésistante (environ 72°C) à partir des extrémités 3'OH des amorces et ainsi la formation de brins complémentaires.

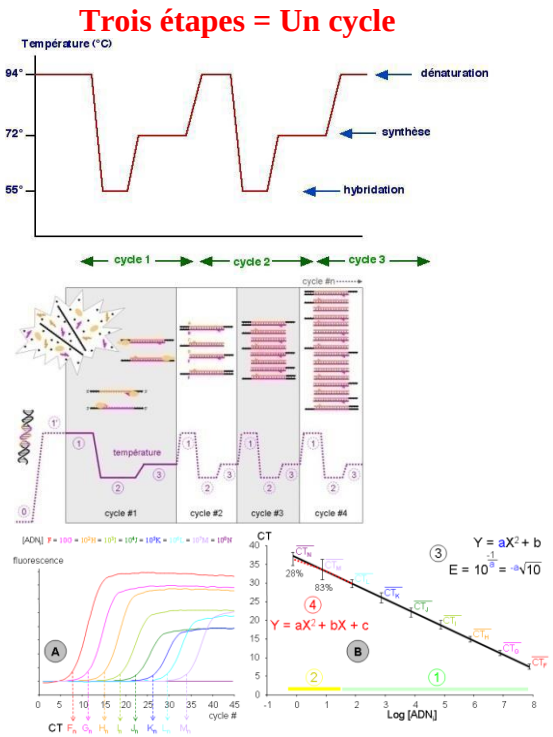


Figure. 12 : Fonctionnement d'une PCR

Les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle

Interprétation et validation des résultats :
L'interprétation des résultats : Pour interpréter le résultat d'une PCR, il est essentiel que les cliniciens et les microbiologistes partagent leurs expériences, afin que les niveaux analytiques et cliniques d'interprétation puissent être combinés et les résultats seront validés par le microbiologiste.

Conclusion et perspectives de diagnostic moléculaire :

L'augmentation de la sensibilité du diagnostic moléculaire du COVID-19 par RT-PCR sera certainement plus forte avec les recherches plus poussées sur le SRAS-CoV-2 et le développement de méthodes de détection plus sensibles faciliteront le diagnosticdu Covid-19 aux différents stades de l'infection.
Enfin, pour surmonter les problèmes de mutation qui donnent les faux négatifs en RT-PCR, la méthode de séquençage du génome entier (WGS) représente une avancée substantielle [27,28]. Cependant ces méthodes sont très couteuses. La Metagenomicnextgenerationsequencing (mNGS) est d'une méthode de diagnostic sans hypothèse impartiale en plein essor contrairement aux méthodes (PCR) spécifiques à amplifier et à détecter. Cependant aucun test mNGS approuvé FDA (Food Drug Administration) n'est disponible actuellement.
Le diagnostic par en temps réel devrait promouvoir des améliorations dans le suivi thérapeutique et la prévention du Covid-19en Algérie, avec des avantages considérables pour la prise en charge clinique des patients et le contrôle des maladies.

Bibliographie :

1. **Poitras A., A. Houde**, 2020. La PCR en temps reel. principes et applications Reviews in Biology and Biotechnology Vol.2, No 2, December. pp.2-11 By The Moroccan Society of Biology in Canada

2. **Shi H., X. Han, N. Jiang, Y. Cao, O. Alwalid, J.Gu, Y.Fan†, C. Zheng**.2020.Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study www.thelancet.com/infection Vol 20 April

3. **Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P. S. and Griffith, R**.1992. Simultaneous amplification and dectection of specific DNA sequences. Biotechnology # 10: 413-417.

4. **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL**. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579 (7798) : 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

5. **Zhang Y-Z.**2020. Novel 2019 coronavirus genome. Virological. [Accessed 21 Jan 2020]. Available from: http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319

6. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179988/fr/covid-19-la-has-definit-les-criteres-pour-evaluer-la-fiabilite-des-tests-serologiques2020. COVID-19 : la HAS définit les critères pour évaluer la fiabilité des tests sérologiques.

7. **Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P,Wang Q, Peiris M, Poon LLM**-2020. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. Clin Chem. doi:10.1093/clinchem/hvaa029

8. https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-sars-cov-2-18559/

9. **Risco C, Anton IM, Enjuanes L, Carrascosa JL**. 1996.The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N pro. teins. J Virol; 70: 4773-7

10. **Vabret A, Brouard J, Petitjean J, Eugene-Ruellan G, Freymuth F**. 1998. Infections à coronavirus humains. Importance et diagnostic. Presse Med.

11. **Enjuanes L**., d'après le cours *CORONAVIRIDAE* - LES CORONAVIRUS, Departement of Molecular and CellBiology, CNB, Campus UniversidadAutonomaCantoblanco, Madrid, SPAIN

12. https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-sars-cov-2-18559/

13. **Su S., Wong G., Shi. W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J., Liu W., Bi Y.and Gao G**. 2016. Epidemiology, GeneticRecombination, and Pathogenesis of CoronavirusesTrends Microbiol. Jun; 24(6): 490–502. Published online 2016 Mar 21. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003

14. **Song Z., Xu Y. , Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y. and Qin C**.2019.From SARS to MERS, ThrustingCoronavirusesinto the Spotlight*Viruses ,11*, 59.

15. **Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK**. 2020. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Apr 30:23–31. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7_3. PMCID: PMC7189391.

16. **Zi-Wei Ye; Yuan S**., « *Zoonoticorigins of humancoronaviruses* » 2020. [archive], sur *International Journal of BiologicalSciences*, 2020 (ISSN 1449-2288, PMID 32226286, PMCID PMC7098031, DOI 10.7150/ijbs.45472, consulté le 22 mai 2020), p. 1686–1697

17. **Juan ÁngelPatiño-Galindo J.A, Ioan Filip I., AlQuraishi M., Raul Rabadan R**. 2020..Recombination and convergent evolutionled to the emergence of 2019 Wuhan coronavirus. https://doi.org/10.1101/2020.02.10.942748.

18. **Phan** T. 2020. Genetic diversity and evolution of SARS-Cov-2 (2020). Infect Genet Evol. Jul; 81: 104260. Published online 2020 Feb 21. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104260

19. **Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders D, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C.** 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 25 (3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

20. **Darnell ME, Subbarao K, Feinstone SM, et al.** 2004. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. J VirolMethods. 121:85–91.

21. http://www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/ressources/apects_techniques/rtpcr/rtpcr02.htm

22. https://www.clinisciences.com/achat/cat-reverse-transcriptase-pcr-rt-pcr-3524.html

23. RT-PCR : https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-rt-pcr-13491/

24. **Mackay IM**. 2004. Real-time PCR in the microbiology laboratory. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10 (3): 190 – 212

25. **Corman VM, Landt O et al.** 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR..Eurosurveillance, 25, 2000045)

26. https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/detection-du-virus-responsable-de-la-covid-19-a-laide-de-la-rt-pcr-en-temps-reel. Détection du virus responsable de la COVID-19 à l'aide de la RT-PCR en temps réel

27. **Chen W, Lan Y, Yuan X, et al**. 2020. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect. 9 :469–473. doi: 10.1080/22221751.2020.1732837

28. **Huang F, Guo J, Zou Z, et al**. 2014. Angiotensin II plasma levels are linked to diseaseseverity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients. Nat Commun. 2014;5:3595. doi: 10.1038/ncomms4595. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

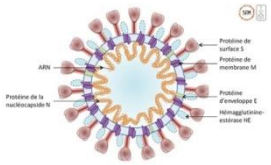
SARS-COV-2 : Recherche des IgM/IgG
Intérêt et limites

Bactério-Virologie-Hygiène-Hospitalière
Revue de la Littérature

A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Fac.Méd.Batna
prkassah@yahoo.fr

Introduction

COVID-19 (Corona Virus Disease) est une maladie infectieuse causée par le coronavirus le plus récemment découvert, le SRAS-CoV-2 (2019-nCoV).La seule technique de diagnostic biologique du COVID-19 recommandée à ce jour est le test moléculaire par RT-PCR permettant la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2.



Le contexte

Le 31 décembre2019, l'OMS a été alertée de l'apparitionn de plusieurs cas de pneumonie d'origine inconnue dans la ville de Wuhan (Chine). Le pathogène à l'origine de ces pneumonies a été identifié: il s'agit d'un nouveau coronavirus baptisé SARS-CoV-2, la maladie associée étant désignée par le terme COVID-19.

Plusieurs options de tests diagnostiques du COVID-19sontdisponibles, il s'agit:

1-de **tests antigéniques** qui permettent la détection de protéines spécifiques du SARS-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de **RT-PCR**, ces tests permettent le **diagnostic précoce** de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du COVID-19, comme l'a souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa position du 08 avril 2020;

2- de **tests sérologiques** qui permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines: Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements **sanguins** et pourraient avoir une utilité pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du SARS-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Par corolaire, les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le SARS-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple). Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au COVID-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...). Toutefois, la pertinence du

recours à ces tests en pratique clinique dépend de la disponibilité préalable de connaissances physiopathologiques, techniques et cliniques permettant leur évaluation et leur validation;

3- du **test moléculaire** de détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2par **RT-PCR** qui est à ce jour la **seule technique de diagnostic biologique du COVID-19 recommandée**. Cette technique de RT-PCR permet un diagnostic lors de la phase aiguë du COVID-19. Elle est réalisée sur des prélèvements nasopharyngés profonds par écouvillonnage ou des prélèvements des voies respiratoires basses. Des tests RT-PCR sur prélèvements salivaires ont également été décrits mais leurs performances n'ont pas été suffisamment évaluées à ce jour pour être recommandés.

Tests sérologiques : à quoi sert un test sérologique, quel est son intérêt ?

➔Les tests sérologiques **ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce** de l'infection COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes

➔Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la **contagiosité** de la personne.

➔Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a **produit** des **anticorps** en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2.

➔La cinétique de production des anticorps contre le virus est encore aujourd'hui mal caractérisée principalement chez les patients **asymptomatiques**. La durée de protection éventuelle est également **mal connue**

.➔Il est primordial que les tests sérologiques puissent être **validés** sur leurs premières **performances** analytiques et cliniques dès aujourd'hui avant leur achat et leur utilisation en routine.

➔Les valeurs seuils minimales pour un test sérologique sont estimées à **98%** pour la **spécificité clinique** et à **90% ou 95% selon l'usage du test pour la sensibilité clinique**.

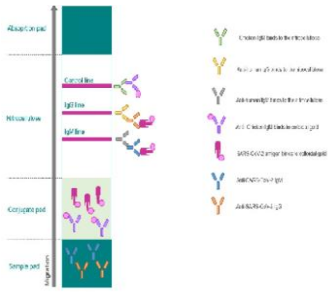
Intérêt de la détection des anticorps anti-SARS-COV-2

Un test rapide est connu pour sa détection rapide des IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 (2019-nCoV) en 10-15 minutes pendant l'infection Covid-19

Les IgM et IgG sont des immunoglobulines produites par le système immunitaire pour assurer une protection contre le SRAS-CoV-2. De tels Ac anti-SARS-CoV-2 peuvent donc être détectés dans les échantillons des patients affectés.

Le test rapide pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes environ.

Les tests rapides sont basés sur le principe de l'immunochromatographie à flux latéral et sont disponibles sous forme de cassette. Le test est basé sur la séparation des composants d'un mélange à travers un milieu en utilisant la force capillaire et la liaison spécifique et rapide d'un anticorps à son antigène.



Avantages des tests rapides ?

- **Résultats rapides en 10-15 minutes.**
- **Haute efficacité de détection : surveillance simultanée des IgM et des IgG.**
- **Détection sans aucun équipement de test.**
- **Facile à utiliser, il est compatible avec le sérum/le sang total/le plasma.**
- **Stockage à température ambiante**

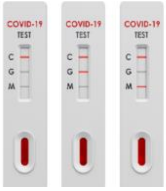
Tests sérologiques combinés sur une seule cassette

Pour être validé, ce test doit présenter une ligne **positive** pour le **contrôle** (C)

Un échantillon peut être positif si des anticorps IgM et/ou IgG sont présents.

Il existe différentes cassettes pour les tests rapides. En général, pour la détection qualitative des IgG et des IgM en même temps, il y a 3 lignes différentes : une pour les IgG, une pour les IgM et une pour le contrôle.

Comme on peut avoir des cassettes avec détection séparée c.a.d : IgM seuls, IgG seuls.



Tests sérologiques sur cassettes combinés

Tests sérologiques sur cassettes séparées

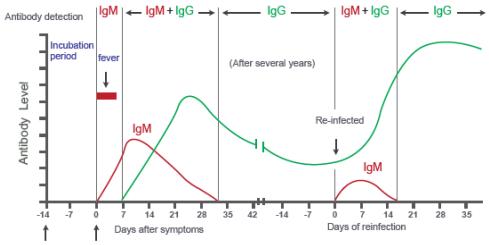
Résultats et interprétations :

IgM+ / IgG+ : Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG- : Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+ : Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG- : Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

Cinétique de l'apparition des anticorps anti-COVID-19

- La production d'Ac d'isotype**IgM** débuterait à partir du 5ème jour suivant l'apparition des symptômes,
- deviendrait détectable chez certains patients à partir du **7ème jour** et chez la totalité des patients au cours de la 2ème**semaine** après apparition des symptômes.
- les IgM sont détectés dans 50% des cas dans les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes
- Après **11 jours**, cette recherche d'IgM est positive dans **80%** des cas et le maximum est atteint après le 16ème jour après le début des symptômes.
- Les IgG apparaissent généralement dans les **14 jours** suivant l'infection et peuvent persister 6 mois, voire **plusieurs années**, ce qui signifie que les IgG servent d'indicateur d'une infection antérieure.

Les taux d'anticorps semblent plus élevés pour les cas les plus **sévères**.



Cas exceptionnels :
Il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus **tardives**, au-delà du 15ème jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après infection notamment chez des patients **asymptomatiques** ou **paucisymptomatiques**. Ces dernières observations restent néanmoins à confirmer. **La cinétique de production d'IgM et/ou d'IgG est encore aujourd'hui principalement mal caractérisée chez ces patients.**

Les tests sérologiques ne sont donc pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes

Corrélation RT-PCR-Tests Rapides et signification clinique.

Résultats des tests			Signification clinique
PCR	IgM	IgG	
+	-	-	Période d'incubation
+	+	-	Stade précoce de l'infection (récente)
+	+	+	Stade actif de l'infection
+	-	+	stade tardif ou infection récurrente
-	+	-	Infection récente, PCR faussement négative
-	-	+	Post infection, convalescence
-	+	+	Convalescence ou PCR faussement négative

Limites du test sérologique

Un résultat négatif n'exclut pas une infection récente par le SARS CoV2.

- En cas de suspicion clinique, un contrôle à 21 jours après le début de la symptomatologie est préconisé.
- Les résultats obtenus chez les patients **immunodéprimés** doivent être interprétés avec **prudence**.
- Le **Facteur Rhumatoïde** peut être à l'origine d'une **fausse** réaction positive.
- La présence d'anticorps anti-SARS-CoV2 ne permet pas d'exclure un portage résiduel du virus chez certains patients, notamment lors de contaminations récentes avec séroconversion en cours.

REMARQUE :
Dans l'état actuel des connaissances, la présence de ces anticorps n'autorise pas à parler d'infection, d'immunisation ou de protection. Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas. La séroconversion ne s'accompagne pas d'une baisse de la charge virale. Il n'y a pas de corrélation établie entre production d'anticorps et présence du virus.

- **Réactifs ou procédure incorrects**; le test ne détecte pas suffisamment le SARS-CoV-2.
- **Mauvais prélèvement**; le virus est présent mais le prélèvement a récolté trop peu de virus; en particulier, on a vu des cas où le prélèvement est réalisé par le patient, ce qui risque d'être insuffisant car le prélèvement est très désagréable.
- **Début de l'infection**; la charge virale est encore faible.
- **Évolution de l'infection**; la charge virale dans les voies respiratoires supérieures a fortement diminué, bien que le virus soit présent dans l'organisme. Il faut faire des prélèvements dans les voies respiratoires basses, ou dans les selles.
- **Évolution de la maladie**; le virus a été neutralisé par les anticorps, la maladie est devenue une détresse respiratoire.
- **Erreur d'identification du patient**.
- **Erreur du système informatique**; par exemple, l'Irlande a rapporté la situation où des tests revenus avec le statut "invalide/indéterminé" ont été classés "négatifs" parce que le logiciel utilisé ne connaissait que "positif ou négatif"

2- Sources de Faux positifs apparents ou réels:

- Réactifs ou procédure incorrects ou mauvaise sélectivité: le test détecte autre chose que le SARS-Cov-2.
- Contamination croisée durant le prélèvement ou durant l'analyse.
- Erreur d'identification du patient, notamment lorsque la procédure n'assure pas une traçabilité automatique par code barre depuis le prélèvement jusqu'à la délivrance du résultat.

Sensibilité des tests RT-PCR et sérologie après l'apparition des symptômes (21)

	Jours après les signes cliniques		
TEST SARS-COV-2	1-7	8-14	15-39
RNA par RT-PCR	67%	54%	45%
Anticorps totaux	38%	90%	100%
IgM	29%	73%	94%
IgG	19%	54%	80%

EN BREF-1-

•La charge virale du SARS-CoV-2 évolue dans le temps en fonction du stade de la maladie et influence le résultat du test

.•Les faux négatifs seraient généralement attribuables à une charge virale trop faible au moment du prélèvement, surtout si celui-ci a été effectué au tout début ou à la toute fin de l'infection virale.

•Une répétition du test dans le temps pourrait être utile lors d'une suspicion clinique de COVID-19 en présence d'un résultat initial négatif.

EN BREF-2-

.Les éléments susceptibles de nuire à la fiabilité des résultats de détection moléculaire du SARS-CoV-2 comportent entre autres:

•les charges virales insuffisantes;
•l'inactivation thermique ou chimique du virus;
•les erreurs d'identification des échantillons;
•les procédures inadéquates de collecte, de manipulation, de transport et d'entreposage des échantillons;
•la présence de substances interférentes;
•la contamination des échantillons;
•l'utilisation de tests insuffisamment validés;
•le dysfonctionnement des instruments analytiques.

Bibliographie :

1. **Cassaniti, I., et al**. 2020. "Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inade-quate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department." J Med Virol.

2. **Conseil Scientifique COVID-19**. 2020. Avis du 02 avril 2020 : Etat des lieux du confinement et critères de sortie.

3. **Dong, X., et al.**2020. "Eleven faces of coronavirus disease 2019." Allergy.

4. **Du, Z., et al**. 2020. "Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19." J Med Virol.

5. **European Commission. Communication from the Commissio**n :2020. Guidelines on COVID-19 in vitro diagnostic tests and their performance (15.04.20) ; 2020.

6. **Guo, L., et al**. 2020. "Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Di-sease (COVID-19)." Clin Infect Dis.

7. **Haute Autorité de Santé**. 2020. Avis n°2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, de la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une am-plification. Saint Denis la Plaine : HAS; 2020.

   https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161218/fr/avis-n2020-0020/ac/seap-du-6-mars-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-coronavirus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification

8. **Haveri, A., et al**. 2020. "Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection : the first case study in Finland, January to February 2020." Euro Surveill 25(11).

9. **Huang, C., et al**. 2020. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." Lancet 395(10223): 497-506.

10. **Jiang, S., et al**. 2020. "Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coro-naviruses." Trends Immunol.

11. **Jin, Y., et al**. 2020. "Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019." Int J Infect Dis.

12. **Lee, N. Y., et al.**2020. "A case of COVID-19 and pneumonia returning from Macau in Taiwan : Clinical course and anti-SARS-CoV-2 IgG dynamic." J MicrobiolImmunol Infect.

13. **Li, Z., et al**. 2020. "Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis." J Med Virol.

14. **Liu, W., et al**. 2020. "Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2." J ClinMicrobiol.

15. **Matthew J. Memoli, Lindsay Czajkowski, Susan Reed, Rani Athota, Tyler Bristol, Kathleen Proudfoot, Sarah Fargis, Matthew Stein, Rebecca L. Dunfee, Pamela A. Shaw, Richard T. Davey, Jeffery K.**2015. Taubenberger, Validation of the Wild-type Influenza A Human Challenge Model H1N1pdMIST: An A(H1N1)pdm09 Dose-Finding Investigational New Drug Study, Clinical Infectious Diseases, Volume 60, Issue 5, 1 March 2015, Pages 693–702, https://doi.org/10.1093/cid/ciu924

16. **Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'intérieur**. Circulaire du 09 avril 2020 : Déploiement des nouvelles capacités de tests de dépistage.

17. **Okba, N. M. A., et al**. 2020. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific An-tibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients." Emerg Infect Dis 26(7).

18. **Pan, Y., et al**. 2020. "Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients." J Infect.

19. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients, N Engl J Med 2020; 382:1177-1179 DOI: 10.1056/NEJMc2001737**,** **https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737**

20. **To, K. K., et al**. 2020. "Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study." Lancet Infect Dis.

21. **Joynt, Gavin M et al.**Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean? The Lancet Infectious Diseases,**https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30237-1/fulltext**

22. **Wang, Q., et al.** 2020. "A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immuno-chromatography and enzyme-linked immunosorbent assays." J Clin Microbiol.

23. **World Health Organisation**.Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 ; 2020.

24. **Zhao, J., et al**. 2020. "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019." Clin Infect Dis.

25. **Zheng, C., et al**. 2020. "Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients." Int J Infect Dis.

26. **Zhong, L., et al**. 2020. "Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis." Sci China Life Sci.

SARS-CoV-2 : des mutations ont-elles augmenté sa virulence ?

Bactério-Virologie-Hygiène-Hospitalière
Revue de la Littérature

A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Faculté de Médecine Batna

Résumé : *Pas une, pas deux, mais plus de 33 mutations. Il y aurait eu bien plus de variantes du coronavirus en circulation dès les prémices de l'épidémie que ce qui était admis jusqu'à présent, a établi une équipe de scientifiques chinois, dans une prépublication mise en ligne le 20 avril. Certaines de ces souches mutantes, qui circulent actuellement aux États-Unis et en Europe, pourraient en outre être beaucoup plus virulentes que le virus d'origine, suggèrent les auteurs de l'étude.*
Ces scientifiques, emmenés par Li Lanjuan, l'une des plus éminentes épidémiologistes chinoises, ont découvert ces modifications précoces du virus en analysant des tissus prélevés chez onze individus contaminés entre fin janvier et début février. Tous avaient un lien avec Wuhan, la ville d'où est partie la pandémie de Covid-19, ce qui suggère que le monde avait à faire dès le départ avec des formes multiples du coronavirus.
Mots clés *: Mutations, wuhan, Covid-19*

Introduction :

Le coronavirus, responsable de la pandémie de Covid-19, a déjà subi de nombreuses mutations, dont certaines le rendent plus ou moins pathogène. Certaines versions du virus, notamment celles circulant en Europe, seraient ainsi 270 fois plus agressives que d'autres.

Que sait-on aujourd'hui du parcours phylogénétique du SARS-CoV-2 ?

Les chercheurs estiment que le virus évolue peu et que de toutes ces mutations cycliques, seules 2 en moyenne seraient sélectionnées chaque mois et affecteraient une partie du génome suffisamment importante pour être à l'origine de nouvelles souches – il faudrait plutôt parler d'isolats – mais sans que cela ne change rien à sa virulence (le terme d'"agressivité" est très largement anthropomorphique), ou à sa contagiosité.
On peut ainsi retracer le parcours du virus depuis ses origines à Wuhan, et la façon dont ces différentes mutations anodines ont infecté différents clusters, ce que font les chercheurs en temps réel sur le site NextStrain.
Dans le cas où ces mutations ne seraient pas silencieuses, les deux possibilités principales sont soit l'augmentation de la contagiosité, soit une réduction de la virulence – moins le virus est mortel, plus il peut se transmettre, plus il est pérenne et donc la sélection naturelle va la plupart du temps dans le sens d'une atténuation, plutôt que dans le sens d'une augmentation de la létalité.

Qu'est-ce qu'un virus à ARN ?

Revenons au virus lui-même et à sa nature : le SARS-CoV-2 est un virus à ARN. Il compte 29 903 bases contenant 15 gènes. Virus à ARN, cela

À l'état actuel de la recherche, rien ne renseigne réellement sur l'impact de ces mutations au niveau de la propagation du virus ou d'une quelconque résistance à un vaccin. Les virus mutent - c'est ce qu'ils font tout le temps. La question est la suivante : laquelle de ces mutations modifie réellement la dangerosité ou le caractère infectieux voir létale de la maladie ?
signifie que pour se répliquer, il pénètre une cellule, copie avec ses propres outils son ARN et recrée des virions par centaines de milliers de copies, qui vont ensuite être à nouveau relâchés dans l'organisme et ainsi de suite.
Ce qui est important de savoir, c'est que les virus à ARN mutent beaucoup plus facilement, et plus rapidement, que les virus à ADN. Pourquoi ? Parce que à chaque réplication, des acides nucléiques sont mal copiés, je vous rappelle que les quatre bases de l'ARN sont A G C U (le U remplace le T de l'ADN). En faisant des centaines de milliers de copies, statistiquement, il y a très souvent des erreurs : une lettre saute, est remplacée par une autre. Selon Anne Goffard, virologue, chercheuse et médecin au CHU de Lille que nous avons interrogée, le virus mute ainsi 100 000 à un million de fois par cycle viral, soit environ toutes les six heures.
Il faut préciser que ces erreurs, courantes dans les réplications génétiques, sont pour la plupart corrigées dans le cas de l'ADN, par des mécaniques de réparation qui assurent une meilleure stabilité du génome. Or, les virus à ARN ne possèdent a priori pas ce type d'outil, ou des outils beaucoup moins efficaces que ceux de nos cellules... d'où le taux plus important de mutations.
Par ailleurs, ces mutations virales ont le plus souvent peu de conséquences, ou bien des

conséquences négatives qui rendent la plupart du temps virus inopérant, compte tenu de son faible nombre de gènes. Il suffit qu'un soit modifié pour que toute la mécanique virale s'enraye.

Les conséquences des mutations

Mais bien souvent, ces mutations sont dites « silencieuses », tout d'abord parce que les bases sont prises par 3 pour être traduites en acides aminés, donc lorsque l'une des bases change, deux possibilités se présentent : soit ça ne change pas l'acide aminé parce que plusieurs combinaisons de bases peuvent produire la même molécule, soit cela change un acide aminé, mais cela ne va pas pour autant aboutir à un changement de la fonction de la protéine (la protéine de surface par exemple, la protéine Spike compte autour de 1300 acides aminés), elle peut la plupart du temps continuer à remplir son rôle même avec un acide aminé différent.

Vous comprenez donc que toutes ces mutations, aussi nombreuses soient-elles, n'aboutissent que très rarement à un changement de phénotype et de fonction virale. On estime aujourd'hui que le génome du virus est encore similaire à celui apparu à Wuhan à 99,9999%. Le professeur François Balloux, a déclaré "Les mutations en elles-mêmes ne sont pas une mauvaise chose et rien ne suggère que le SRAS-CoV-2 mute plus vite ou plus lentement que prévu. "Jusqu'à présent, nous ne pouvons pas dire si le SRAS-CoV-2 devient plus ou moins mortel et contagieux".

Combien de mutations importantes le virus a-t-il subit : Plus dangereux ou moins sévère ? Le coronavirus a subi deux mutations importantes

Les dernières études américaines affirment qu'il existe deux nouvelles souches du Covid-19. L'une, largement majoritaire dans le monde, serait plus dangereuse que l'originale. L'autre mutation a entraîné l'effacement complet de certaines séquences et suggère cependant un affaiblissement du virus.

Selon le Centre national de Bio-information chinois, plus de 7551 mutations du nouveau coronavirus auraient déjà été enregistrées. Mais le caractère mineur les distingue, donc leur dangerosité serait variable.En effet, certaines mutations aboutiraient à des souches 270 fois plus virulentes que les autres. C'est ce qui explique que d'une région à l'autre, l'incidence de l'épidémie ne soit pas la même.Une étude, menée par l'université d'Arizona et parue dans le *Journal of Virology*, révèle un potentiel affaiblissement du Covid-19. Grâce à l'analyse de plusieurs échantillons prélevés sur des patients infectés au nouveau coronavirus, les scientifiques ont découvert qu'une mutation s'était produite. En effet, des morceaux de génome ont complètement disparu. C'est ce même phénomène qui avait abouti en 2003 à l'affaiblissement du virus Sars-Cov, puis à à sa disparition, rapporte *Futura*.Cependant, une autre étude du laboratoire national de Los Alamos, est beaucoup moins optimiste. Les scientifiques ont ainsi trouvé 14 mutations sur les protéines de pointe à la surface du virus, expliquent nos confrères. C'est l'une de ces souches qui a commencé à se répandre au mois de Février en Europe et aux Etats-Unis. Elle serait aujourd'hui prédominante dans le monde.Selon les chercheurs, cette souche serait plus dangereuse que la version originale chinoise. En effet, elle se répandrait plus vite et rendrait les individus plus vulnérables à une seconde infection. De plus, l'apparition régulière de mutations complexifie grandement l'élaboration d'un vaccin. Les scientifiques confirment deux mutations importantes du virus.

Des morceaux de génome ont complètement disparu

Les scientifiques l'université d'Arizona et ont découvert une mutation dans laquelle 81 bases du génome se sont tout simplement évaporées et « *supprimées définitivement du génome* » (*Journal of Virology), lequel* phénomène qui avait abouti en 2003 à l'affaiblissement du virus Sars-Cov, puis à à sa disparition. « *Durant la phase tardive de l'épidémie, le Sars-Cov a accumulé des mutations qui ont atténué le virus.* L'épidémie de Covid-19 pourrait-elle alors disparaitre d'elle-même ? À peine 16.000 génomes du virus ont été séquencés à ce jour, « *ce qui représente moins de 0,5 % des souches en circulation* ».Efrem Lim.

Quelle est la fréquence de mutation ?

« La fréquence à laquelle cette mutation se propage est alarmante »

La plupart affecte des parties du génome sans intérêt, mais certaines influent sur la fonction même du virus. Des chercheurs chinois ont ainsi montré récemment que certaines souches sont 270 fois plus virulentes que les autres, ce qui expliquerait en partie pourquoi certaines personnes sont plus sévèrement touchées que d'autres.

Une nouvelle étude du laboratoire national de Los Alamos, pré-publiée sur le site bioRxiv, a trouvé 14 mutations sur les protéines de pointe à la surface du virus, celles qui servent au virus à pénétrer dans la cellule. En remontant l'arbre phylogénétique des mutations, les chercheurs ont découvert que l'une d'elles a commencé à se répandre en Europe au mois de février 2020 et a rapidement pris le dessus.

C'est cette même souche qui a gagné la côte Est des États-Unis et qui est à l'origine de l'épidémie à New York. Elle serait aujourd'hui majoritaire dans le monde depuis mars. « *Lorsque [cette nouvelle souche] est introduite dans une région, elle devient rapidement la forme dominante*, atteste Bette Korber, biologiste et auteure principale. *La fréquence à laquelle cette mutation se propage est alarmante.* »

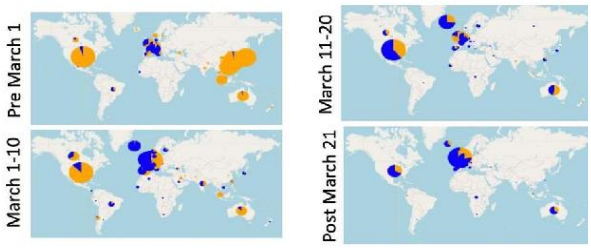


Figure 1. La mutation G614 (en bleu) s'est répandue à vitesse fulgurante durant le mois de mars, prenant le dessus sur la souche originale de Wuhan (orange). © Bette Korber et al, bioRxiv, 2020

Non seulement cette souche se répand plus rapidement que la version chinoise originale, suggérant un avantage compétitif, mais elle rendrait les personnes plus vulnérables à une seconde infection, avance l'étude. « *Nous avons découvert des recombinaisons entre des souches circulant localement, ce qui indique des infections à souches multiples* », détaillent les chercheurs qui ont passé en revue plus de 6.000 séquences. Ces mutations à répétition pourraient compromettre la mise au point d'un vaccin, surtout ceux dirigés vers les protéines de surface, concluent-ils.

Quelle influence sur la mise au point d'un vaccin ?

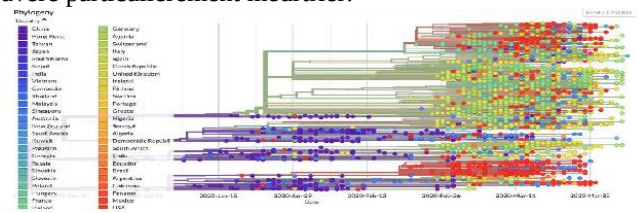
Le taux de mutation structurelle du virus de la grippe est tel qu'il nécessite de produire un nouveau vaccin chaque année par exemple. Qu'en sera-t-il du SARS-CoV-2 ? Tout va dépendre du taux de mutation de l'antigène de surface, la protéine Spike.

Si les mutations pérennes affectent souvent cette protéine, alors le vaccin unique ne sera pas efficace, mais le SARS-CoV-2 peut aussi, en perdant de sa virulence, finir par se comporter comme ses autres cousins coronavirus, ceux qui sont responsables de nos rhumes saisonniers (OC43, ou 229E) devenant ainsi totalement anodin et finir par ne plus nécessiter de vaccin.

Un SARS-CoV-2 suffisamment stable pour ne nécessiter qu'un seul vaccin universel ? Un peu moins stable pour ressembler à la grippe et nécessiter un vaccin annuel ? Ou totalement bénin pour finir par ressembler à un rhume ? Une fois de plus, pour pouvoir trancher, il va falloir attendre des travaux complémentaires.

Les variantes européennes sont les plus dangereuses : Certaines variantes du virus produisent 270 fois plus de charge virale (en vert) que d'autres. © NIAID

Les chercheurs ont ensuite retracé différentes souches en circulation dans le monde pour retrouver celles correspondant aux séquences analysées. Les souches circulant en Europe et à New York seraient ainsi les plus virulentes. Une précédente étude de l'université Northeastern avait déjà montré que le virus à New York avait été importé d'Europe, probablement d'Italie, où il s'est avéré particulièrement meurtrier.



.

La souche d'origine supplantée par une souche plus virulente

Selon l'équipe de chercheurs, qui a publié ses travaux le 3 mars dans la revue *National Science Review*, le coronavirus se partage en deux types, L et S, qui se distinguent par leurs récepteurs de surface, par lesquels les virus s'arriment et pénètrent dans les cellules humaines. Le type S, à l'origine de l'épidémie, aurait peu à peu été supplanté par le type L, qui se serait adapté à l'espèce humaine en devenant plus virulent et plus contagieux. Ce dernier aurait pris le dessus sur le type S depuis janvier 2020, au fur et à mesure que la pression sélective augmentait sur le type S. À l'heure actuelle, le type L représente 70 % des cas contre 30 % pour la souche S. Cette dernière serait pourtant en résurgence, car provoquant des symptômes moins sévères, elle est moins bien repérée.

Un virus qui mute en permanence

Rien de bien étonnant à tout cela : les virus mutent en permanence pour s'adapter à leur hôte et à l'environnement. C'est ce que l'on appelle le « polymorphisme nucléotidique » (ou SNP pour *Single NucleotidePolymorphism*), une mutation qui diffère par un seul nucléotide sur une paire de base. Et comme le Sars-Cov-2 est un virus à ARN, il a tendance à muter facilement. Les chercheurs chinois ont d'ailleurs identifié 149 variantes mineures parmi les 103 génomes analysés. Ces différences peuvent expliquer en partie pourquoi certaines personnes sont plus atteintes que d'autres. Des chercheurs italiens avaient déjà remarqué que la version italienne du virus était différente de la version chinoise. Ces mutations restent pour l'instant largement insuffisantes pour parler de l'apparition d'un nouveau virus, qui serait insensible contre un futur vaccin contre le Sars-CoV-2.

Le virus a-t-il muté en Iran ?

Certains soupçonnent cependant des mutations de plus grande ampleur. C'est par exemple le cas en Iran, où le taux de mortalité semble particulièrement élevé (5,5 % contre 2 à 3 % dans la population générale). Un pneumologue iranien, cité par *L'Express*, se dit ainsi « interloqué » par le caractère agressif de la maladie. « *J'ai l'impression qu'en plus du coronavirus, les patients sont touchés par une sorte de myocardite [inflammation du muscle cardiaque] virale, car l'attaque contre le*

cœur paraît particulièrement forte et rapide », relate le médecin. D'autres professionnels confirment que le virus paraît ici plus virulent. Mais est-ce parce qu'il a muté, où à cause de l'impréparation des autorités sanitaires ? Dans le doute, l'OMS a envoyé une équipe en Iran, qui devrait être sur place la semaine prochaine.

Ce qui est certain, c'est que plus le virus circule, plus il a de chances de muter en passant d'un individu à l'autre. D'où les efforts pour contenir au maximum l'extension de l'épidémie.

Bibliographie :

1. **Nicolas Martin et l'équipe de La Méthode scientifique** https://www.franceculture.fr/emissions/radiographies-du-coronavirus/coronavirus-la-mutation-continue

2. **Coronavirus: les mutations du virus intriguent les scientifiques sur son impact** By Rachel SchraerHealth reporter11 mai 2020https://www.bbc.com/afrique/monde-52616045.

3. **Céline Deluzarche** /www.futura-sciences.com/planete/personnalites/environnement-celine-deluzarche-1390

4. *Céline Deluzarche publié le 10/03/2020* https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-sars-cov-2-mutations-ont-elles-augmente-virulence-79909/

5. **Holland, L.A, *et al.*(**2020) An 81 nucleotide deletion in SARS-CoV-2 ORF7a identified from sentinel surveillance in Arizona (Jan-Mar 2020). *Journal of Virology*. doi.org/10.1128/JVI.00711-20

Constatation hématologiques et complications de l'infection par le Sars-Cov 2

Hémobiologie-Transfusion *Sanguine*
Revue de la littérature

M.K. Khebri, *N.Akakba, N. Benkhelfallah, A. Kassah-Laouar*
Hémobiologie-Transfusion Sanguine, Unité d'hémobiologie,CLCC-LCBM-Batna.
E-mail : khebrimouna86@gmail

Résumé :

Un nouveau coronavirus (SARS CoV-2) s'est propagé en Chine en décembre2019, devenant bientôt un problème pertinent et préoccupant de santé publique internationale. En Italie, le SARS-CoV-2 s'est officiellement propagé vers le 20février 2020 et le pays est devenu le premier en Europe à s'inscrire un nombre élevé d'infections et de décès. Le Coronavirus principalement crée un syndrome respiratoire aigu sévère (COVID-19), avec fièvre, toux, fatigue, pneumonie et syndrome de détresse respiratoire aiguë, finalement. Le SARS-CoV-2 envahit les cellules humaines hôtes en se liant au récepteur 2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) récepteur. Bien qu'il soit bien documenté que COVID-19 se manifeste principalement comme infection des voies respiratoires, les nouvelles données indiquent qu'elle doit être considérée comme une maladie impliquant plusieurs systèmes, notamment cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, neurologiques, hématopoïétiques et immunitaires.

Mots clés *: SARS-CoV-2, Lymphocytes, marqueurs d'inflammation, Coagulation*

Introduction :

L'infection par le COVID-19 est une infection systémique ayant un impact significatif sur le système hématopoïétique et l'hémostase. La lymphopénie peut être considérée comme une découverte cardinale en laboratoire, et de valeur pronostique potentielle [1]. Le rapport neutrophile / lymphocyte et le rapport pic plaquettaire / lymphocyte ont également une valeur pronostique pour déterminer les cas graves[2,3]. Pendant le cours de la maladie, l'évaluation longitudinale de la dynamique du nombre de lymphocytes et des indices inflammatoires peuvent aider à identifier les cas de mauvais pronostic et permettent à intervenir afin d'améliorer la prise en charge[4].De plus, l'hypercoagulabilité sanguine est courante chez les patients hospitalisés pour infection au COVID-19[5]. Les niveaux élevés de D-Dimer sont constamment rapportés, alors que leur augmentation progressive au cours de l'évolution de la maladie indique particulièrement l'aggravation de la maladie. [5,6]. Autres anomalies de la coagulation telle que prolongation du temps de Prothrombine, la baisse du taux du fibrinogène et l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine, avec une thrombocytopénie sévère entraînant un danger de mort. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui nécessite une vigilance continue et une intervention rapide reste probable. Les patients infectés par COVID-19, courent un risque élevé de Thrombose veineuses et une thrombo-prophylaxie pharmacologique précoce et prolongée avec l'héparine de poids moléculaire est fortement recommandée [7]. Nous résumons ici les nombreuses constatations et complications hématologiques de l'infection par le COVID-19.

Cellules Sanguines et Coronavirus :

Les patients atteints de COVID-19 ont un nombre plus faible de leucocytes, lymphocytes, éosinophiles, plaquettes ainsi qu'une anémie, mais ont un rapport neutrophile-lymphocyte (NLR) et un rapport monocyte-lymphocyte plus élevés (MLR), ceux-ci considérés comme des marqueurs pronostics très importants [8]. Comme a été mentionné au-dessus, la lymphopénie est près que constante et devient évidente 7 à 14 jour après le début des manifestations cliniques. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la baisse du nombre des lymphocytes donnant la lymphopénie associée à l'infection par le COVID-19. Il a été démontré que les lymphocytes expriment le récepteur de l'ACE2 à leur surface ; ainsi, le SARS-CoV-2 peut infecter directement ces cellules et finalement conduire à leur lyse. [1,2,4] De plus, la tempête de cytokines (causée par le COVID-19) se caractérise par une augmentation des niveaux d'interleukines (principalement IL-6, IL-2, IL-7, facteur de stimulation des colonies de granulocytes, la protéine 10 inductible par l'interféron-γ, le MCP-1, le MIP1-a) et le facteur de nécrose tumorale(TNF)-alpha, qui peut favoriser l'apoptose des lymphocytes. [5, 9] Une activation importante des cytokines peut également être associée à une atrophie des organes lymphoïdes, y compris la rate, et altère davantage le renouvellement des lymphocytes. Acidose coexistant, qui peut être plus importante chez les patients cancéreux qui présentent un risque accru de complications liées à COVID-19 peut également inhiber la prolifération des lymphocytes. Le tableau 1 présente les résultats des principales études de la lymphopénie et des

anomalies de la Numération formule sanguine au cours de l'infection par le COVID-19.Guan et al. ont fourni des données sur les caractéristiques cliniques de 1 099 cas de COVID-19 avec confirmation en laboratoire au cours des deux premiers mois de l'épidémie en Chine. La grande majorité des patients présentaient une lymphopénie (83,2%), tandis que36,2% présentaient une thrombocytopénie et 33,7% présentaient une leucopénie. [10]. Ces anomalies hématologiques étaient plus marquées parmi les cas graves par rapport aux cas non graves. Ces résultats étaient cohérents dans quatre autres études descriptives quiont été menées pendant la même période en Chine et comprenaient 41, 99, 138 et 201 cas confirmés avec COVID-19. [3,11]

First author (year)	Region	Study period	Sample size	Categorisation of haematological factors	Main findings
Guan (2020)[10]	552 hospitals in 30 provinces, autonomous regions, and municipalities in mainland China	December 11, 2019 - January 31, 2020	1099	Lymphocytopenia: lymphocyte count of less than 1500 cells/mm³	Lymphocytopenia was present in 83.2% of patients on admission. 92.8% (90/54) of patients with the composite primary endpoint (admission to an intensive care unit, use of mechanical ventilation, or death) presented with lymphocytopenia vs. 82.5% (681/825) of patients without the primary endpoint (p=0.056[a]). Severe cases presented lymphocytopenia more frequently (96.1%, 147/153) vs. non-severe cases (80.4%, 594/726); p<0.001[a]
Huang (2020)[17]	Jinyintan Hospital, Wuhan, China	December 16, 2019, to January 2, 2020	41	Low lymphocyte count of <1.0 x10⁹ lymphocytes per litre	85% (11/13) of patients needing ICU care presented low lymphocyte count vs. 54% (15/28) of patients that did not need ICU care (p=0.045).
Wang (2020)[18]	Zhongnan Hospital, Wuhan, China	January 1 to February 3, 2020	138	Lymphocytes treated as a continuous variable, x10⁹ per L	ICU cases presented with lower lymphocyte count (median:0.8, IQR: 0.5-0.9) vs. non-ICU cases (median: 0.9, IQR: 0.6-1.2); p=0.03. Longitudinal decrease was noted in non-survivors.
Wu (2020)[19]	Jinyintan Hospital, Wuhan, China	December 15, 2019, to February 13, 2020	201	Lymphocytes treated as a continuous variable, x10⁹ /mL in a bivariate Cox regression model	Lower lymphocyte count was associated with ARDS development (HR=0.37, 95%CI: 0.21-0.63, p<0.001 in the incremental model); the association with survival did not reach significance (HR=0.51, 95%CI: 0.22-1.17, p=0.11)
Young (2020)[20]	4 hospitals in Singapore	January 23 to February 3, 2020	18	Lymphocytes treated as a continuous variable, x10⁹ per L; lymphopenia was defined as <1.1 x10⁹/L	Lymphopenia was present in 7 of 18 patients (39%). Median lymphocyte count was 1.1 (IQR: 0.9-1.7) in patients that required supplemental O_2 and 1.2 (IQR:0.8-1.6) in those that did not; no statistical comparison was undertaken.
Fan (2020)[21]	National Centre for	January 23 to	69	Lymphopenia: lymphocyte	Lymphopenia at admission (4/9 of ICU patients vs. 1/58 non-

Tableau 1 : Études et principaux résultats pour le nombre de lymphocytes chez les patients Covid-19. [11]

Le rapport neutrophile/lymphocyte (NLR), facilement calculé à partir d'une numération Formule Sanguine (NFS) en divisant le nombre absolu de neutrophiles par le nombre absolu de lymphocytes a été rapportée comme étant d'une grande valeur pour indiquer l'état inflammatoire global d'un patient.

L'augmentation du NLR est un facteur de risque de mortalité non seulement dans les maladies infectieuses mais aussi les néoplasies, le syndrome coronarien aigu, l'hémorragie intracérébrale, les polymyosites.....etc.[2-4].Une recherche récente a montré que les cas graves de COVID-19 avaient tendance à avoir un NLR plus élevé. Le NLR pourrait être un facteur prédicteur indépendant de la mortalité chez les patients hospitalisés COVID-19 et doit être élucidé davantage. Jusqu'à présent, les recherches sur COVID-19 se concentrent sur l'épidémiologie et la caractéristique des patients, Les informations sur les facteurs de risque de mortalité sont rares. [2- 4].

Plusieurs études ont rapporté que la plupart des malades graves avaient une numération d'éosinophiles en dessous de la plage normale (numérations absolues d'éosinophiles <0,02 x10^9 cellules / L). [12, 13].Une méta-analyse de neuf études a suggéré que la thrombocytopénie est significativement associée à la gravité de l'infection par le COVID-19, avec une très haute hétérogénéité entre les études. [7]

Désordres de la Coagulation :

Les troubles de la coagulation sont relativement fréquents chez les patients COVID-19, en particulier chez les personnes atteintes d'une maladie grave. Dans une étude rétrospective multicentrique au cours des deux premiers mois de l'épidémie en Chine, 260 patients sur 560 (46,4%) une infection au COVID-19 confirmée au laboratoire avait un taux de D-dimère élevé (≥ 0,5 mg/L), tandis que l'élévation était plus prononcée parmi les cas graves (59,6% contre 43,2% pour les cas non graves). [14].Une élévation du taux de ceux-ci (> 1,5 µg / L) a été détectée chez 36% des patients dans une étude descriptive de 99 cas COVID-19 à Wuhan, Chine [15].Il a été montré que les niveaux de D-dimère étaient plus élevés à l'admission chez les patients nécessitant un soutien en soins intensifs (D-dimère médian 2,4 mg / L pour les soins intensifs contre 0,5 mg / L pour les patients admis en dehors des services de soins intensifs. [1, 2]. Les patients présentant une lésion cardiaque dans le contexte d'une infection à COVID-19 sont plus sujettes à des troubles de la coagulation par rapport à celles sans atteinte cardiaque [16].

Il a été remarqué que les malades COVID-19 positifs sont plus exposés à faire une CIVD (Coagulation intravasculaire disséminée) qui est très probablement due à une déréglementation immunitaire et la dysfonction endothéliale, mais la physiopathologie exacte reste à élucider dans Le risque de thromboses veineuses (TV) chez les patients hospitalisés COVID-19 est un problème émergent. Celles-ci, chez les patients hospitalisés gravement malades, augmentent jusqu'à 10% .[17]L'Immobilisation prolongée pendant la maladie, la déshydratation, un état inflammatoire aigu, la présence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires(HTA, diabète, obésité...) ou maladies cardiovasculaires, antécédents de thromboses veineuses et la thrombophilie génétique classique, telle que la mutation hétérozygote du facteur V Leiden forment des comorbidités chez les patients hospitalisés COVID-19, ce qui augmente potentiellement le risque de TV. La possibilité d'activation / endommagement des cellules endothéliales en raison de la liaison du virus au récepteur ACE2peut encore augmenter le risque de TV. La libération d'une grande quantité de médiateurs inflammatoires et l'application d'hormones et d'immunoglobulines chez des patients sévères ou gravement malades peut

accentuer la viscosité sanguine. En outre, la ventilation mécanique, le cathétérisme et la chirurgie peuvent induire des lésions endothéliales vasculaires. La combinaison de tous les facteurs ci-dessus peuvent conduire à une occurrence de TVP ou même à la possibilité d'Embolie Pulmonaire mortelle. [18].Ainsi, face à un tel risque de TV, l'application de la thromboprophylaxie est obligatoire chez les patients hospitalisés COVID-19. Dans ce contexte, l'augmentation du risque doit être évaluée chez tous les patients gravement malades admis à l'hôpital. [1, 19].

En conclusion, l'infection par le COVID-19 a des manifestations importantes touchant le système hématopoïétiqueet est souvent associée à une hypercoagulabilité sanguine majeure. Évaluation minutieuse des paramètres biologiques au laboratoire au départ et pendant le cours de la maladie peut aider les cliniciens à formuler une approche de traitement sur mesure et fournir rapidement des soins intensifs à ceux qui ont un plus grand besoin. Mesures préventives, comme thrombo-prophylaxie et l'identification précoce des complications potentiellement mortelles, y compris la CIVD, réduira probablement le taux de mortalité global et parmi les patients infectés. Une vigilance continue est nécessaire et des études urgentes à planifier pour définir si un schéma anticoagulant optimal avec ou sans adjuvant peuvent être utiles dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Bibliographie

1. **1.Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Ismail Elalamy I.,** 2020;Hematological findings and complications of COVID-19.10.1002/ajh.25829

2. **Yuwei L, Xuebei D, Jing C, Yalei J, PengL,Harry H.X. Wang , Mingqi L, Ling C, Yan Z,** 2020; Neutrophil-to-lymphocyte ratio as anindependent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19, Journal of Infection.

3. **Jianhong F, Jindan K, Wei W, Meiying L.Y**,2020; The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and Ddimerin COVID-19: A retrospective study in Suzhou China, Thrombosis Research; 192 3–8

4. **Rong Qu，YunL，Yi-huizhiZ，Li-yaW，Xiao C,** 2020; Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19, 10.1002/jmv.25767

5. **Marcel L, Jecko T, Toshiaki I, Jerrold H-L,** 2020; Coagulation abnormalities and thrombosis in patients withCOVID-19, Lancet Haematol 2020, May 11.

6. **Sun S, Cai X, WangH, He G, LinY, LuB, ChenC, Pan Y , Hu X,** 2020; Abnormalitiesof peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China, ClinicaChimicaActa.

7. **Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. 2020**; Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J ThrombHaemost, 844-847.

8. **Rayes J, Bourne JH, Brill A, et al,** 2019; The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation [J]. Res PractThromb Haemost, 23-35.

9. **PilaczyńskaC, M,Gołda R,Dąbrowska A,et al.** 2019; Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/lymphocyte ,platelet/lymphocyte, CRP/CIC)in patients with obstructive diseases[J].Cent Eur J Immunol,44 : 292-298.

10. **Poon TC,Pang RT,Chan KC, et al**; 2017; Proteomic analysis reveals platelet factor 4 and beta-thromboglobulin as prognostic markers in severe acute respiratorysyndrome.Electrophoresis,33(12):75-90.

11. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.** Clinical, 2020; Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med.

12. **Deng Y, Liu W, Liu K, et al**, 2020;Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Chin Med J (Engl).

13. **13 .Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME**, 2020; Eosinophil Responses DuringCOVID-19 Infections

and Coronavirus Vaccination, Journal of Allergy and Clinical Immunology.

14. **Zhou F, Yu T, Du R, et al**,2020 ; Clinical course and risk factors for mortality of adultinpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 395(10229): 1054-1062.

15. **Chen N, Zhou M, Dong X, et al,** 2020; Epidemiological and clinical characteristics of 99cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 507-513.

16. **Shi S, Qin M, Shen B, et al**, 2020; Association of Cardiac Injury with Mortality in hospitalized patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol.

17. **Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al**, 2020; Prevention of VTE in nonsurgical patients:

18. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.**e**195S-e226S.

19. **Z.Zheng, F. Peng and B. Xu et al**, 2020; Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis, Journal of Infection.

20. **Corrado L, Giacomo I, Luca C, Maurizio C, Paola F,Tim S, Nils K, Jan-Dirk S**, 2020; Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patientsadmitted to an academic hospital in Milan, Italy, Thrombosis Research.

Les troubles de coagulation associées au Covid-19

Hémobiologie-Transfusion Sanguine
Revue de la littérature

N.Benkhelfallah-MK.Khebri-N.Akakba-A.Kassah-Laouar.
Unité d'hémobiologie, laboratoire centrale de biologie médicale CLCC Batna.
E-mail : Nabila.benkhelfallah@gmail.com

Résumé
L'infection par le SARS-CoV-2 a le potentiel de causer une maladie sévère incluant un syndrome inflammatoire, syndrome de détresse respiratoire aigüe, une défaillance multi organes et un état de choc non seulement pour les personnes vulnérables mais aussi chez les sujets jeunes adultes en bonne santé. Les complications thrombotiques semblent émerger comme un facteur de morbi-mortalité chez les malades infectés. Ce travail a pour but de chercher à travers la littérature disponible les troubles de coagulation trouvés chez les malades infectés par les SARS-CoV-2 et de sensibiliser les cliniciens pour un suivi biologiques des paramètres hémostatiques.
***Mots clés** : SARS-Cov-2, désordres de coagulation, thromboses.*

Le monde aujourd'hui est en face d'une nouvelle pandémie, déclarée sous le nom de Covid-19 (pour Coronavirus infection diseases 2019) par l'OMS **[1]**. Cette pandémie liée à l'infection à un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 apparus la première fois en chine et cru qu'elle est d'origine zoonotique. Le Covid-19 vient alors démentir le cruel que le temps de pandémies est fini.Le Covid-19 a le potentiel de causer une maladie sévère incluant un syndrome inflammatoire, syndrome de détresse respiratoire aigüe, une défaillance multi organes et un état de choc non seulement pour les personnes vulnérables mais aussi chez les sujets jeunes adultes en bonne santé [**2**].

Les anomalies du laboratoire les plus fréquentes sont dans la plupart des cas une lymphopénie, un taux élevé de LDH, une l'élévation des marqueurs inflammatoires tels que la CRP, les D-dimères(DD), et IL-6 qui est probablement lié à la sévérité et le profil pro coagulant de la maladie, les bio marqueurs cardiaques se trouvent aussi élevés [**3,4**].

Les complications thrombotique semblent émerger comme un facteur de morbi-mortalité du Covid 19, c'est parce que le SARS-CoV-2 prédispose le malade à un état pro thrombotique, à l'inverse des autres infections responsables d'un profil hémorragique. Selon l'ISTH, 70% des malades sont morts par une coagulation intravasculaire disséminée et d'hypercoagulabilité avec atteinte multi viscérales [**2,5]**.Une supposition que ces anomalies responsables des thromboses aigues sont dues à un dysfonctionnement hépatique **[6]** ou à l'action directe du SARS-CoV-2 sur les cellules endothéliales [**7**].Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules endothéliales grâce aux récepteurs ACE 2 et les endommage ce qui développe des thromboses selon les triades de Virchow [**8**].En plus de l'hypoxie qui s'ajoute aux facteurs de risque de thromboses dont l'incidence des est de 1% dans la population générale [**9**].

Les désordres de coagulation rencontrés dans le Covid-19 sont d'ordre pro coagulantes. Une étude faite chez 183 patients a trouvé une thrombopénie modérée [**10,11**], des DD élevés à l'admission des malades en unités de soins intensives [**12**] ainsi qu'un taux élevé de fibrinogène et de produits de dégradation de fibrine (PDF) [2], un allongement de temps de quick avec un INR > 1.2 [**13**] et un allongement de temps de thrombines. Cependant le TCA peut être trouvé court [14]. Autres anomalies peuvent être trouvées comme une augmentation du facteur de Von Willebrand(FVW) [**15**] ou de plasmine [**16**].

Les besoins pour gérer le risque de thrombose dans le Covid-19 mérite de savoir les facteurs de risque de maladies thrombotiques [**17**]. A noter qu'il a été rapporté des cas d'embolie pulmonaire sans facteurs de risque donc le contexte thrombotique dans le Covid-19 est très complexe.Une étude de *Thromboélastographie*a été faite chez 24 malades afin d'évaluer les thromboses. Les résultats ont montré une génération de grande quantité de fibrine coïncidant avec un taux élevé de DD, le fibrinogène, un taux de plaquettes, le TQ et TCA sont revenus normaux

suggérant qu'il s'agit d'un état d'hypercoagulabilité qu'une coagulation intravasculaire disséminé (CIVD) [**18**]. Une diminution de la fibrinolyse est corrélé avec augmentation des paramètres viscoélastiques au max associée à un temps de lyse < 30 min, les DD et le fibrinogène se trouvent élevés avec un bilan standard d'hémostase normal [**19**]. Un taux de DD> 2600 ng/ml risque dans 50% de développer thromboses et ou de passagerà l'hémodialyse dans 80% [**17**].

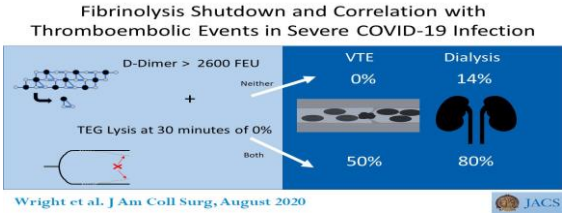


Figure 1 : la corrélation entre l'hypo fibrinolyse et les évènements thromboemboliques dans le Covid-19 [**17**].

Plusieurs études se sont intéressées à chercher la présence des anticorps anti phospholipides (APL). Un centre chinois a rapporté une série de 03 malades qui ont développé le Covid-19 associé à une thrombose. Les résultats ont montré la présence des APL de type anti-cardiolipines αCL ou anti β2GPI, aucun lupus anticoagulant n'a été détecté [**20**].Une étude française de 56 malades atteints le Covid-19 a trouvé 25 avec lupus anticoagulant, 05 seulement avaient les anti-αCL ou anti β2GPI [**21**]. Les investigations n'ont montrées aucune pathologie thrombotiques. En Espagne l'étude de 24 malades de médecine interne a trouvé des APL de type αCL ou anti β2GPI. Les anticoagulants lupiques n'ont pas été testés car les malades étaient sous héparine [**22**]. Or pour confirmer le diagnostic d'un syndrome d'anti phospholipides associé au Covid-19, chez les insuffisants rénaux présentant une thrombose [**23**]. Les APL devraient être confirmés après 03 mois avec un échantillon plus représentatif.

La société américaine d'hématologie rapporte que la coagulopathie associée au Covid -19 est différente de celle de la CIVD classique avec une thrombopénie modérée ; elle recommande un suivi par numération des plaquettes, TQ, TCA, le taux de DD, le fibrinogène et d'utiliser les DD comme marqueurs de la sévérité de l'infection.

Une thérapeutique anticoagulante dans le Covid-19 est nécessaire ; il est recommandé une prophylaxie anti thrombotique systémique pour les malades avec un score de coagulopathies≥4 ou DD >3.0 µg/ml [**23**]. Il a été démontré le rôle de l'héparine dans la diminution du taux de mortalité ceci peut être lié à son action anti inflammatoire et antivirale par la protection de la cellule endothéliales [**24**]. La thromboprophylaxie*parait*être associée à une baisse de mortalité et est recommandé pour les patients atteints de Covid-19 sauf contre-indication ou une adaptation de la dose de l'héparine surtout chez les insuffisants rénaux présentant une thrombose [**25**].

Il existe une relation bidirectionnelle entre le traitement anti thrombotique et le Covid-19 ; beaucoup de malades qui reçoivent un traitement anti thrombotique présentent un risque d'infestation et peuvent développer le Covid-19, ce qui conduit à l'interruption de leur traitement anticoagulant et les malades atteints le

Covid-19 peuvent développer une maladie thrombotique. Comment alors optimiser le suivi du traitement anti-thrombotique durant cette pandémie alors que les recommandations de distanciation sociale devraient être respecté ?!

La société internationale d'hémostase et de thrombose *(ISTH)* recommande un algorithme (fig2) pour le management du traitement anti thrombotique durant cette pandémie en se basant sur le taux des DD (soit 3 ou 4 × la valeur normale), le TQ, le taux de plaquettes et le taux du fibrinogène [**26**].

En résumé la dysrégulation de la cascade de la coagulation durant le Covid-19 constitue un facteur de morbi-mortalité dans les cas sévères de la maladie. Le traitement anti-thrombotique à titre préventif ou thérapeutique est d'une grande importance et nécessite un suivi clinico-biologique

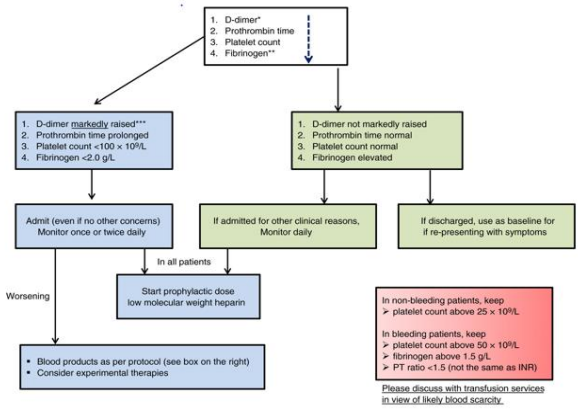


Figure2 : Algorithme de management de coagulopathies durant le COVID-19 [**26**].

Bibliographie :

1. **World HealthOrganization**. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 ; Situation report. Bikdeli B, COVID-19 and Thrombotic or ThromboembolicDisease: Implications for Prevention, AntithromboticTherapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiologyapril .

2. **Zhou F, Yu T, Du R et al**. 2020 ; Clinical course and riskfactors for mortality of adultinpatientswith COVID-19 in Wuhan, China. Lancet

3. **Libby P, Simon DI**. 2001 ; Inflammation and thrombosis: the clotthickens. Circulation;103:1718-20.

4. **Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG**. 2009.Guidelines for the diagnosis and management of disseminatedintravascularcoagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol;145:24-33.

5. **Zhang C, Shi L, Wang FS**. 2020.Liverinjury in COVID-19: management and challenges. Lancet GastroenterolHepatol.

6. Severe arterial thrombosisassociatedwith Covid-19. 2020.infection. thrombosis research

7. **Khan IH, Savarimuthu S, Tsun Leung MS, Harky A**, 2020.The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients, Journal of VascularSurgery.

8. **Byrnes J, Wolberg A**. 2017.New findings on venousthrombogenesis. Hämostaseologie;37(01):25-35.

9. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al**. 2020.ClinicalCharacteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med.

10. **Lippi G, Plebani M, Michael Henry B**. 2020.Thrombocytopeniaisassociatedwithsevere coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta.

11. **Lippi G, Favaloro EJ**. 2019.D-dimer isassociatedwithseverity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): apooledanalysis. ThrombHaemost In press.

12. **Yang X, Yu Y, Xu J et al**.2020.Clinical course and outcomes of criticallyill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observationalstudy. Lancet Respir Med.

13. **Wang D, Hu B, Hu C et al**. 2020.ClinicalCharacteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-InfectedPneumonia in Wuhan, China. JAMA.

14. **Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, Nydam TL, Moore PK, McIntyre Jr RC.**2020.FibrinolysisShutdownCorrelates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection, Journal of the American College of Surgeons,

15. **Marone E, Rinaldi L**. 2020. Upsurge of deepvenousthrombosis in patients affected by COVID-19.

16. **Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, NydamTL, Moore PK, McIntyre Jr RC.**2020 ; FibrinolysisShutdownCorrelates to Thromboembolic Events in SevereCOVID-19 Infection, *Journal of the American College of Surgeons*.

17. **Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M et al**. 2010.A riskassessment model for the identification of hospitalizedmedical patients atrisk for venousthromboembolism: the PaduaPrediction Score. Journal of Thrombosis and Haemostasis.;8(11):2450-2457.

18. Preliminary data and possible explanations. 2020. Journal of VascularSurgery: Venous and LymphaticDisorders.

19. **Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al.**2020.Coagulopathy and AntiphospholipidAntibodies in Patients

with Covid-19. N Engl J Med.;382(17):e38.

20. **Harzallah I, Debliquis A, Drénou B**. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. J ThrombHaemost. 2020. [Epubahead of print]

21. **F. Galeano-Valle, C.M. Oblitas**, M.M. Ferreiro-Mazón, et al., Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thrombo embolism, Thrombosis Research (2020).

22. **N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun,** Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, J Thromb Haemost. (2020),

23. **Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z**. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020.

24. **Behnood** COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up Journal of the American College of Cardiology April 2020.

25. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.Jth 2020.

Risques liés à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans traitement du COVID-19

Pharmacologie
Revue de la littérature

ACHACHI. N[1,2], MATMOUR .D[2], TOUMI H[2], KASSAH LAOUAR A[1,2]
1 Laboratoire Central de biologie Médicale CLCC et Faculté de Médecine de Batna. 2 Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique, Service de Pharmacovigilance, EHU 1er Novembre, Faculté de Médecine d'Oran.
nawel.ach@gmail.com

Résumé

L'hydroxychloroquine (HCQ), un médicament disponible depuis environ 60 ans, a montré récemment une activité sur la réplication de certains coronavirus. Ainsi, des premières données montrent son effet potentiel sur le SARS-CoV-2, de ce fait, elle est proposée dans le traitement de l'infection dû à ce virus, souvent associée l'Azithromycine (AZT) (antibiotique de la famille des macrolides). A l'heure actuelle, l'efficacité de l'HCQ dans le traitement du COVID-19 n'as pas été démontrée à cause de faiblesses méthodologiques majeures des premières études cliniques évaluant son effet. Pourtant, les résultats de ces études préliminaires ont suscité un emballement médiatique important, laissant craindre un usage massif et non contrôlé. En l'absence de preuve d'efficacité, le premier risque est d'exposer inutilement des patients aux effets indésirables (EI) bien connus de l'HCQ.Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), lesEI les plus fréquents sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements), des maux de tête, une vision floue, et des éruptions cutanées. Il est rapporté aussi que l'HCQpeut entraîner des anomalies ou une irrégularité du rythme cardiaque et des hypokaliémies pouvant engager le pronostic vital.Dans cette article, nous allons aborder les risques liés à l'utilisation de l'HCQ dans le cadre de traitement du COVID-19, notamment les effets indésirables et les effetsdu surdosage, ainsi, les interactions médicamenteuses avec les molécules utilisées dans la même indication ou autres. Sans oublier des mises en garde particulières tel que l'usage chez la femme enceinte.

Mots clés *: Hydroxychloroquine, SARS-COV-2, COVID-19, effets indésirables, interactions médicamenteuse.*

Introduction

L'hydroxychloroquine(HCQ) ou sulfate d'hydroxychloroquine, spécialité uniquement disponible sous forme de comprimé pelliculé à 200 mg [1]. C'est un antipaludéen de la classe de l'amino-4-quinoléines dérivée de la chloroquine par hydroxylation [2].

L'HCQ est largement utilisé en traitement de fond de nombreuses maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde. Dans le lupus érythémateux systémique, elle a montré de nombreux effets bénéfiques comme la diminution de la fréquence des poussées de la maladie, des doses de corticothérapie générale, des complications séquellaires à 3 ans ainsi qu'une augmentation de la survie globale et de la réponse au traitement des néphropathies en association avec le mycophénolatemofétil. Par ailleurs, l'HCQ a un effet antithrombotique et un rôle protecteur sur le développement du diabète et des dyslipidémies, complications importantes de nombreuses maladies inflammatoires chroniques. Enfin, elle pourrait avoir un effet préventif sur l'ostéoporose.L'HCQ est également largement utilisée en dermatologie dans de nombreuses pathologies et des recommandations encadrant sa prescription ont récemment été publiées [1,3].

Dans le cadre du COVID-19, ***Yao X et col*** dans une étude récente documentent l'activité in vitro de l'HCQ sur le SARS-CoV-2 [4].Ainsi, quelques études préliminaires suggèrent une efficacité de l'HCQ sur la charge virale [5-7] et des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial. Cependant, le schéma thérapeutique à utiliser dans le COVID-19 est difficile à établir. Une dose journalière de 600 mg (qui représente la posologie journalière maximale pour un adulte selon l'AMM) pendant 10 jours a été évaluée dans une étude une étude observationnelle menée par ***Gautret et al. 2020***[8].

En revanche, ces résultats exploratoires doivent être considérés avec prudence en raison du faible effectif de l'étude, incluant en partie des patients asymptomatiques, de l'absence de bras témoin, du critère de jugement uniquement virologique (pas de données cliniques). Ils ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de l'HCQ ou de l'association HCQ + AZT, mais demandent à être confirmés (ou infirmés) par autres essais cliniques [8].

Effets indésirables de l'HCQ

L'HCQ est un médicament relativement bien toléré. Son profil de tolérance est meilleur que celui de la corticothérapie générale et des immunosuppresseurs classiques, de ce fait, son utilisation prolongée dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques est le plus souvent recommandée [3].

Bien que, tous les médicaments peuvent comporter des effets indésirables (EI) qui surviennent aux posologies normalement utilisées chez l'homme. Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées avec l'HCQ sont les douleurs gastriques, la nausée, les vomissements, vision floue, éruptions cutanées et les maux de tête [1, 9]. L'effet hypoglycémiant a été également rapportée [2, 9]. D'autres EI sévères ont été décrits avec l'HCQ, comme des troubles de la conduction et du rythme

(bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QTc, torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire), des cardiomyopathies, des toxidermies sévères (en particulier pustulose exanthématique aiguë généralisées et nécrolyse épidermique toxique), des agranulocytoses, et des troubles psychotiques [1-3, 9].

En revanche, le risque de maculopathie (atteintes de la rétine) qui est un EI sévère de l'HCQ pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, il est lié la prise prolongée dans le cadre des affections rhumatologiques ou dermatologiques et à l'accumulation de la molécule [1, 2].

Enfin, l'hydroxychloroquine étant métabolisée par certaines isoformes du cytochrome P450 (CYP), notamment 3A4/5, 2D6 et 2C8, il existe une majoration du risque d'effet indésirable avec les médicaments inhibiteurs de ces CYP. Dans le contexte du COVID-19, une vigilance particulière doit être portée vis-à-vis d'autres anti-infectieux, comme l'association lopinavir/ritonavir, ce dernier étant un inhibiteur puissant du CYP3A [10].

Tous les EI de l'HCQ sont détaillés dans le RCP, ainsi que leurs fréquences [9].

Les EI considérés bénins, tels que la nausée, les vomissements occasionnels ou la diarrhée, ne nécessitent pas d'ordinaire l'arrêt du médicament, et ils peuvent parfois être atténués en prenant l'HCQ lors des repas [9, 11]. Cependant, les effets cardiaques sont parfois dangereux et nécessitent une surveillance étroite des patients.

HCQ et cœur

La chloroquine et son dérivé l'HCQ ont des effets indésirables cardiaques bien connus, liés à leur effet inhibiteur des canaux potassiques hERG, qui repolarisent les potentiels d'action des cardiomyocytes par efflux de potassium en phase 3 du potentiel d'action (courant potassique IKr). Cet effet expose à un risque de prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme (ECG) de surface [12].

Bien que cette toxicité soit dose-dépendante et donc plus fréquente en cas de surdosage, des cas d'arythmies graves ont été rapportés à dose thérapeutique [2, 10].

Parmi les facteurs de risque d'allongement du QT qui peuvent faciliter ou précipiter de telles arythmies figurent une fréquence cardiaque lente (< 55 bpm), le sexe féminin [13], mais surtout l'hypokaliémie et l'association à d'autres médicaments allongeant le QTc, comme les macrolides [14,15].

L'hypokaliémie est souvent présente chez les patients du COVID-19, peut-être à cause du tropisme particulier du SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'enzyme de conversion ACE2 [16] et une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, mais aussi des diarrhées et vomissements qui peuvent accompagner l'infection. Il est donc essentiel vérifier que la kaliémie ne soit pas < 3.5 mmol/l (idéalement elle doit être entre 4.0 et 4.4 mmol/L) et de corriger toute hypokaliémie (prescrire, si nécessaire, une supplémentation K+, voire des épargnants potassiques tel que le chlorhydrate d'amiloride) avant d'administrer l'HCQ, elle-même pouvant entraîner des diarrhées.

De même, l'association d'AZT (qui allonge le QT) à l'HCQ justifie une surveillance renforcée, avec la réalisation d'un ECG si possible avant le début du traitement, et dans les 3-4 h suivant la première administration ; puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement ou en cas de symptôme évoquant un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, …)[2, 10].

Toxicité et surdosage de l'HCQ [16]

Le surdosage par l'HCQ est dangereux, en particulier chez les nourrissons, et la dose toxique pouvant être atteinte rapidement (marge thérapeutique étroite) [2] ; ainsi des doses aussi faibles que 1 ou 2 g se sont révélées fatales.

Les symptômes de surdosage : maux de tête, somnolence, troubles visuels, collapsus cardiovasculaire, hypokaliémie et convulsions, troubles du rythme et de la conduction, y compris allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie et fibrillation ventriculaire, élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle PR, bradyarythmies, trouble du rythme nodal et bloc auriculo-ventriculaire, suivis d'un arrêt respiratoire et cardiaque soudain et potentiellement fatal. Une attention immédiate est requise, car ces effets peuvent se manifester peu après un surdosage.

Tout patient en situation de surdosage aigu doit être gardé sous étroite surveillance (p. ex., surveillance par ECG) et recevoir un traitement symptomatique et de soutien.

Mises en garde particulières

L'équipe médicale qui prend en charge le patient du COVID-19 doit prendre en considérations ses antécédents médicaux tel que le diabète, l'épilepsie et en particulier en cas de rétinopathie (ou autre maladie chronique de l'œil) ; s'il avait de maladie cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus, arythmie, allongement du QTc) depuis la naissance ou récemment détecté ; s'il est atteint de porphyrie, de psoriasis ; s'il avait une atteinte grave du foie ou des reins ou s'il (ou un membre de votre famille) est atteint d'un déficit enGlucose6-Phosphate Déshydrogénase ou G6PD. Il faut vérifier aussi si le patient a des troubles de la kaliémie ou de la magnésémie. Par ailleurs, l'équipe médicale doit vérifier tous les médicaments pris habituellement par le patient car plusieurs ne doivent jamais être pris en association avec l'HCQ ou bien ceux qui

peuvent être déconseillés ou à utiliser avec prudence (voir **INTERACTIONSMEDICAMENTEUSES**) [1.2, 9].
Concernant l'utilisation de l'HCQ chez la femme enceinte, les données d'exposition actuellement disponibles dans l'espèce humaine, n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Cependant, en raison d'un risque génotoxique potentiel, l'utilisation de l'HCQ doit généralement être évitée pendant la grossesse, à moins que la situation clinique justifie l'utilisation du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus [2, 9]. En effet, les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'HCQ en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Ainsi, l'utilisation chronique de l'HCQ chez la femme enceinte est recommandée par de nombreuses sociétés savantes internationales dans différentes pathologies dans lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable (lupus érythémateux disséminé …), et, si l'HCQ est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse [17, 18].

Interactions médicamenteuses avec l'HCQ [1, 2, 9, 19]

Certains autres médicaments peuvent interagir avec l'HCQ et causer des problèmes.
Associations contre-indiquées avec l'HCQ : l'association avec les autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, expose le patient à un risque supplémentaire de torsades de pointes qui devra être pris en compte. La liste de ces traitements comporte notamment la plupart des macrolides mais aussi le citalopram et l'escitalopram, certains antipsychotiques (quétiapine, etc.), l'hydroxyzine, les diurétiques, etc. Associations déconseillées : risque accru d'arythmie ventriculaire avec tous les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT / susceptibles d'induire une arythmie cardiaque : Anti-arythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et certains anti-infectieux (macrolides, fluoroquinolones). Si une telle association est prescrite, elle nécessite une surveillance étroite clinique et de l'ECG. A noter que l'association de l'HCQ avec l'AZT est susceptible d'augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'exposer les patients à des troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi/à prendre en compte :
- avec les médicaments proconvulsivants ou abaissant le seuil épileptogène : risque de convulsions avec les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones) et le tramadol. Par ailleurs, l'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante d'HCQ.
- avec les médicaments hypoglycémiants : risque de majoration de l'effet hypoglycémiant de l'HCQ.
- avec la ciclosporine dont la concentration plasmatique peut être majorée, de même que la créatininémie.
- avec les hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie chez les patients substitués.
- avec les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et le charbon : diminution de l'absorption digestive de l'HCQ. A prendre à distance (plus de 2 heures).
Le médecin ou le pharmacien est chargé d'évaluer les autres médicaments pris par le patient du COVID-19 pour s'assurer qu'il n'existe aucune interaction entre ces derniers et l'HCQ. Dans certains cas, les médicaments peuvent faire l'objet d'ajustement pour réduire l'interaction au minimum.

Conclusion

L'HCQ a montré une activité in vitro sur le coronavirus SARS-Cov-2. Toutefois, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce médicament chez les patients atteints de COVID-19. Des essais thérapeutiques contrôlés randomisés sont en cours. En attendant ces résultats, l'absence de preuve d'un éventuel bénéfice est à mettre en balance avec les effets indésirables connus de l'HCQ. Bien qu'elle soit relativement bien tolérée à dose thérapeutique et sur une courte durée, c'est un médicament à marge thérapeutique étroite qui nécessite une surveillance cardiaque et un suivi thérapeutique pharmacologique pour limiter les effets indésirables graves déjà rapportés chez des patients atteints de COVID-19. C'est particulièrement vrai lorsqu'elle est associée à l'AZT. À ce jour, la prescription d'HCQ doit donc être limitée aux établissements de santé, et sous surveillance adaptée [10].
Pendant le traitement, une surveillance régulière de la kaliémie, la magnésémie, et la glycémie sera nécessaire chez le patient de COVID-19. Au regard de sa situation clinique et du profil de sécurité du médicament, l'équipe médicale qui le suit mettra en place une surveillance adaptée, notamment s'il présente des risques d'irrégularité du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), s'il a des antécédents cardiaques, s'il a un déséquilibre des électrolytes dans le sang, ou s'il a pris déjà des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT [11].

Références bibliographiques

1. **Haut Conseil de la santé publique**. 2020. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. 23 Mars 2020. Disponible sur www.sfar.org [Consulté le 20/05/2020]

2. **Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance.**2020.Chloroquine et hydroxychloroquine Point d'information à destination des professionnels de santé. 22 Mars 2020. Disponible sur https://www.rfcrpv.fr [Consulté le 20/05/2020]

3. **Tétu P, et al**. 2018. Prévalence des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) dans une population dermatologique : étude rétrospective sur 102 patients. Annales de dermatologie et de vénéréologie ; 145, 395—404.

4. **Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al**. 2020. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis.

5. **Gautret et al**.2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020.

6. **Wang M et al**. 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.Cell Res.;30(3):269-271.

7. **Gao J et al.**2020. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. ;16;14(1):72-73.

8. **Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S**. 2020. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020 Mar 10.

9. RCP Plaquenil ®. Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr[Consulté le 20/05/2020]

10. **Société française de pharmacologie et de thérapeutique.** 2020. Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19. Disponible sur https://sfpt-fr.org/ [Consulté le 20/05/2020].

11. **Agence nationale de sécurité de médicament. Médicament**. 2020.Plaquenil (hydroxychloroquine) dans le traitement de la maladie COVID-19 à l'hôpital à titre exceptionnel. 30 Mars 2020. Disponible sur https://splf.fr/ [Consulté le 20/05/2020].

12. **Borsini F et al**. 2012. In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisin-piperaquine combination compared with other antimalarials. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3261-70.

13. **Drici MD, Clément N**. 2001. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug Saf;24(8):575-85.

14. **Drici MD, Barhanin J**. 2000. Cardiac K+ channels and drug-acquired long QT syndrome. Therapie;55(1):185-93.

15. **Réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance & SFPT**. 2020. Hydroxychloroquine et azithromycine. Rappel sur le risque cardiaque. 2020. Disponible sur https://www.rfcrpv.fr [Consulté le 20 Mai 2020].

16. **Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.**2020. ACE2, IEC/ARAII et infections à COVID-19. Therapies 2020. Disponible sur https://www.em-consulte.com [Consulté le 20 Mai 2020].

17. **C. Samer, F. Curtin, KR Ing-Lorenzini, P. Vetter.**2020. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique. Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques hopitaux universitaires de Genève. 20.05.2020. Disponible sur https://www.hug-ge.ch/ [Consulté le 20 Mai 2020].

18. **Petri M**. 2019. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. Best Pract Res ClinObstetGynaecol.

19. **ANSM**. 2019. Thesaurus des interactions médicamenteuses, Septembre 2019. Disponiblesurwww.ansm.sante.fr [Consulté le 20/05/2020].

Chloroquine et hydroxychloroquine

Parasito-mycologie
Revue de la littérature

H ZEMMOURI- A.KASSAH-LAOUAR
Unité de* Parasitologie et Mycologie *LCBM-CLCC-Batna
Hadjerzemmoui88@yahoo.com

Résumé :
La chloroquineet l'hydroxychloroquine sontdes molécules anciennes, utilisées pendant des années comme antipaludique et anti-inflamatoire,antibactérien pour certains germes, l'effet antiviral a été bien établi in vitro au cour de la première épidémie En 2002-2003, du coronavirus responsable de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov1) , aujourd'hui avec la nouvelle épidémie SRAS-Cov2,cette molécule a refait face, et elle est sujette de débat notamment pour l'effet in vivo quirestecontroverse, et faudra donc des essais cliniques sur des grandes cohortes pour savoir si les résultats observés in vitro se traduisent bien par des effets intéressants in vivo.
Mots clés : chloroquine, hydroxychloroquine, *Antipaludique,Antiviral, SRAS-COV-2*

.

Introduction : Hier inconnue du plus grand nombre, La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont aujourd'hui au cœur d'une affaire médicale, scientifique et éthique. Du fait de la progression de la pandémie ces débats connaissent désormais développements. Tout a commencé le 19 février 2020 par une communication du département de pharmacologie de l'université chinoise de Qingdao mentionnant une publication faisant état de l'activité antivirale du phosphate de chloroquine *in vitro*[1,2].Ladite communication relaie également les déclarations tenues en conférence de presse par des représentants des autorités et des experts chinois, qui affirmaient que le phosphate de chloroquine avait démontré « une efficacité marquée et une sécurité acceptable dans le traitement de la pneumonie associée au COVID-19 dans un essai clinique multicentrique » portant sur « plus de 100 patients » (résultats non publiés).Le trois mars, une équipe chinoise de la province de Guandong a publié un deuxième article faisant état des résultats du traitement d'une petite cohorte de 30 patients par une dose quotidienne de 400 mg d'hydroxychloroquine pendant 5 jours. Le critère d'évaluation principal était la négativation de la charge virale Covid-19 au niveau pharyngé après 7 jours. Cette étude ne mentionnait aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe contrôle[3]. S'il n'existe pas pour l'instant de données faisant consensus concernant le Covid-19, l'histoire d'une potentielle activité inhibitrice de la chloroquine (et de son dérivé, l'hydroxychloroquine) contre les coronavirus n'est pas nouvelle. Elle remonte à l'épidémie de SARS-CoV, au début des années 2000. À l'époque, plusieurs équipes décrivent son activité antivirale par des investigations *in vitro* [4].

Qu'est-ce que la chloroquine ?

La chloroquine est fabriquée par synthèse chimique. Il s'agit d'un dérivé de la quinine, un alcaloïde isolé en 1820 par deux pharmaciens-chimistes, à partir de l'écorce de quinquina, un arbuste originaire de l'Équateur et connu sous le nom d'« arbre à fièvre » par les Indiens des plateaux andins[5].La chloroquine, initialement commercialisée sous le nom de Nivaquine, fut un médicament central de la lutte contre le paludisme. Elle fut très largement utilisée au cours des trois ou quatre décennies qui suivirent la Seconde Guerre mondiale, mais son intérêt dans cette indication est aujourd'hui devenu anecdotique. En effet, *Plasmodium falciparum*, l'espèce la plus répandue (et potentiellement mortelle) du parasite causant le paludisme a développé des résistances à la chloroquine à une échelle quasi mondiale.Comme tout médicament, cette thérapeutique n'est cependant pas sans risque : une dose de 2 grammes de chloroquine est toxique, tandis que 4 grammes constituent une dose mortelle. La mise au point du sulfate d'hydroxychloroquine, mieux toléré par l'organisme, a constitué une alternative, qui reste toutefois soumise à prescription médicale en raison de sa marge thérapeutique étroite. Ce médicament n'est pas utilisé comme antipaludique, mais il est largement prescrit dans certaines maladies auto-immunes telles que la maladie lupique et la polyarthrite rhumatoïde, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires. Les doses généralement prescrites sont de 600 mg/jour pendant plusieurs mois[6].

Comment fonctionnent ces substances ?

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont des effets thérapeutiques nombreux et complexes. Leur action majeure est liée à une inhibition des fonctions lysosomiales. Les lysosomes sont des vésicules présentes dans les cellules et contenant des enzymes. Actifs lorsque le pH est acide, ces

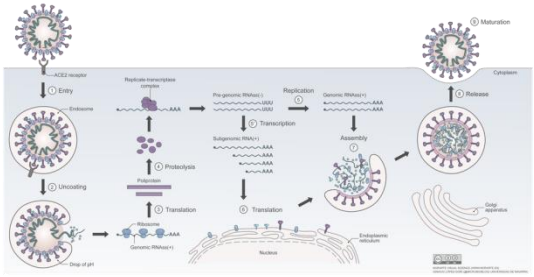
enzymes sont capables de digérer la plupart des composants de la cellule : protéines, sucres, lipides, acides nucléiques. Il a été montré très tôt que la chloroquine a une remarquable affinité pour les lysosomes. Une fois concentrée à l'intérieur, elle en augmente le pH et perturbe ainsi leurs fonctions enzymatiques. Les scientifiques ont également découvert que la chloroquine et l'hydroxychloroquine stabilisent les membranes des endosomes, une autre sorte de vésicules présentes dans la cellule et impliquées dans le transit et le tri des molécules.Cette propriété de la chloroquine explique son effet antipaludique. En effet, au cours de leur cycle de vie, les parasites responsables du paludisme pénètrent dans les globules rouges dont ils découpent l'hémoglobine pour fabriquer leurs propres protéines. Ils utilisent pour cela des enzymes contenus dans une vacuole digestive. En s'accumulant dans cette dernière, la chloroquine perturbe le fonctionnement enzymatique, à l'image de ce qui se passe dans les lysosomes [7].Outre ces effets, la chloroquine influe à d'autres niveaux de l'organisme, en inhibant les fonctions des effecteurs de l'immunité innée (monocytes/macrophages) et spécifiques (activation lymphocytaire), ou en interférant avec certaines voies de signalisation cellulaires. Ces propriétés sont à l'origine de ses effets anti-inflammatoires, lesquels sont mis à contribution pour traiter les maladies auto-immunes telles que l'arthrite rhumatoïde. Enfin, il a été prouvé que la chloroquine interfère avec la double hélice de l'ADN. Il s'agit donc d'un composé relativement toxique, présentant un risque de génotoxicité qui s'exprime principalement lors de son emploi en thérapie de longue durée.Lors du traitement, les effets indésirables les plus courants sont des manifestations gastro-intestinales, comme les vomissements et la diarrhée. D'autres problèmes plus graves, tels qu'une atteinte de la rétine (rétinopathie) ou du cœur (cardiomyopathie) peuvent cependant survenir lors d'une exposition à long terme à la chloroquine. En outre, comme pour beaucoup de médicaments à marge thérapeutique étroite, il faut également impérativement surveiller la fonction rénale chez les sujets âgés, pour éviter les surdosages.

La chloroquine interfère avec certains micro-organismes

Chloroquine et hydroxychloroquine sont donc potentiellement capables d'interférer avec le développement des microorganismes qui infectent des cellules et détournent leurs lysosomes ou leurs endosomes à leur profit.L'efficacité de la chloroquine a ainsi été prouvée dans le traitement de la fièvre Q, causée par la très infectieuse bactérie *Coxiella burnetii*, qui pénètre dans les cellules et peut provoquer des problèmes cardiaques graves[8], ou de la maladie de Whipple, due à une autre bactérie intracellulaire, qui nécessite un traitement à vie[9] .

Chloroquine et hydroxychloroquine : des antiviraux efficaces ?

En 2002-2003, le coronavirus responsable de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov) a rapidement touché de nombreux pays. Dès lors, l'hypothèse de la chloroquine comme option thérapeutique a émergé, s'appuyant sur ses propriétés antivirales mais aussi sur son effet immunomodulateur [10]. Cette hypothèse a été confirmée *in vitro*, la chloroquine inhibant la réplication du virus SARS-Cov à des concentrations proches de celles retrouvées chez les patients traités pour un paludisme [11]. Un travail ultérieur, toujours *in vitro*, confirme ces résultats et suggère également un possible effet prophylactique [12]. En 2014, la chloroquine a été décrite comme ayant une activité *in vitro* sur le *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MRES-Cov) [13]. Toutefois, ces résultats n'ont pas été suivis d'essai clinique permettant de démontrer leur efficacité. En revanche, d'autres études avaient démontré une absence d'efficacité *in vivo* sur d'autres virus, tels que les virus du chikungunya, de la dengue, ou de la grippe[14,15,16,17].Pour infecter une cellule, les virus commencent par s'accrocher à sa surface. Dans le cas des virus enveloppés, c'est-à-dire entourés par une membrane, tels que le SARS-CoV-2, l'étape suivante consiste à fusionner ladite membrane avec celle de la cellule. Selon les virus, cette fusion peut avoir lieu à la surface cellulaire ou dans des endosomes après internalisation de la particule virale. Dans le contexte actuel du coronavirus SARS-CoV-2, la chloroquine pourrait inhiber la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire, prévenant ainsi le passage du virus dans le compartiment cytoplasmique.



Le cycle de vie de coronavirus de type SARS-CoV ou MERS-CoV. La libération du matériel génétique du virus dépend du pH de l'endosome qui le contient (d'après Wit E et coll., (2016) *Nature Reviews Microbiology*, doi : 10.1038/nrmicro.2016.81)

L'hydroxychloroquine inhibe également la réplication in vitro du SARS-CoV-2 dans les cultures cellulaires [18].

Covid-19 : l'hydroxychloroquine est-elle efficace ?

À ce stade des connaissances, il faut souligner que l'on considère que le passage des premiers symptômes de la maladie au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est très probablement dû

à une libération incontrôlée de molécules favorisant l'infection, ce qui déclencherait un « orage inflammatoire ».Tester la pertinence pharmacologique de la hydroxychloroquine n'est donc pas illogique : elle pourrait tenir à sa capacité à bloquer le coronavirus et à ses propriétés anti-inflammatoires.En France, une étude pilote publiée mi-mars 2020 a évalué l'effet de l'hydroxychloroquine chez des patients atteints de COVID-19. Les résultats, indiqueraient qu'un traitement de huit jours, associant l'hydroxychloroquine avec un antibiotique de la série des macrolides, l'azithromycine, aboutirait à une « clairance virale »[19,20].Ces travaux ont fait l'objet de diverses critiques et discussions quant à leur méthodologie .

Le résumé d'un essai randomisé mené en Chine, et contrairement au précédent, cet essai ne montre pas de différence entre le groupe traité par hydroxychloroquine et le groupe contrôle, ni sur le plan virologique ni sur les critères cliniques [21]. l faudra donc d'autres essais cliniques sur des grandes cohortes pour savoir si les résultats observés *in vitro* se traduisent bien par des effets intéressants *in vivo*, et, si tel est le cas, pour évaluer les risques liés aux effets secondaires, déterminer la posologie optimale, les indications de ce médicament potentiel, etc.

Bibliographie :

1. **Gao J., Tian Z., Yang X**. 2020.Breakthrough Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. ; 14(1):72-73.

2. **LETTER TO THE EDITOR**.2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, Cell Research 30:269–271.

3. **Jun C.,Danping L**.2020.a pilot stady of hydroxychloroquine in treatement of patients with common coronavirus disease-19(covid-19),jounal of ZheJiang University, , 49(2): 215-219.

4. Savarino **A.**, Boelaert J.R.2003. Effects of Chloroquine on Viral Infections: An Old Drug Against Today's Disease?, THE LANCET Infectious Diseases, Nov; 3(11): 722–727.

5. **Benton R**.1920.*Le paludisme en Italie : aperçu historique sur sa prophylaxie depuis l'antiquité jusqu'à nos jours*, Lyon, Anciens établissements Legendre, p. 30.

6.**Steere AC, Angelis SM.**2006. « *Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis* », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 10, octobre , p. 3079–86 .

7. **Saliba J.K**, **Folb P.I,**, **Smith P**.1998.Role for the Plasmodium Falciparum Digestive Vacuole in Chloroquine Resistance**,** Biochem Pharmacol , Aug 1;56(3):313-20

8.Raoult D., Houpikian P.1999 **Jan 25.**Treatment of Q Fever Endocarditis: Comparison of 2

Regimens Containing Doxycycline and Ofloxacin or Hydroxychloroquine**,Arch Intern Med;159(2):167-73.**

9. Feurle G.E Verena Moos **V.**2012 May**.** The Combination of Chloroquine and Minocycline, a Therapeutic Option in Cerebrospinal Infection of Whipple's Disease Refractory to Treatment With Ceftriaxone, Meropenem and Co-Trimoxazole,J Antimicrob Chemother ;67(5):1295-6.

10. **Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R.** 2003. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. Lancet Infect Dis;3(11):722-7.

11. **Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV**. 2004. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem Biophys Res Commun;323(1):264–8.

12. **Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al**. 2005. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J;2:69.

13. **De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al.** 2014. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother;58(8):4875–84.

14. **De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al.** 2008. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. Vector Borne Zoonotic Dis;8(6):837-9.

15**. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, et al.**2008. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. Viruses;10(5):268.

16. **Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al**.2010. A randomized controlled

trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. PLoS Negl Trop Dis ;4(8):e785.

17. **Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al**.2011. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet Infect Dis ;11(9):677-83.

18.**Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al**.2020. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis ;ciaa237. https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998. [Consulté le 30 mars 2020].

19. **Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al**.2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents ;105949.

20. **Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al**.2020. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study.

21. **Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al.**2020. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University .

Approches prophylactiques et préventives de l'infection à SARS-CoV 2

Pharmacologie
Revue de la littérature

I. KOURAR - A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Batna
Mail : imenekourar@gmail.com

Résumé :

Le syndrome respiratoire aigu sévère due au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) est apparu en décembre 2019, provoquant une nouvelle pandemie. Actuellement, il existe un manque de thérapies fondées sur des preuves pour prévenir le COVID-19 après une exposition au virus, ou pour empêcher l'aggravation des symptômes suite à une infection confirmée. Nous décrivons la conception de certains essais cliniques pour la prophylaxie post-exposition (PPE) et la thérapie préventive (TEP) pour COVID-19.

Mots clés : Hydoxychloroquine, azithromycine, bleu de méthylène, Artémésine.

Introduction

Depuis le 31 Décembre 2019, une nouvelle maladie infectieuse émergente se propage pour devenir pandémique. Cette dernière implique un nouveau coronavirus (SARS-CoV 2) dont le réservoir animal semble être la chauve souris.

Face à la pandémie due au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), l'espoir d'un traitement curatif et préventif efficace est à la fois très fort et légitime. La recherche tourne à plein régime, la prophylaxie post exposition (PEP) s'adresse à des gens qui ne sont pas malades, qui n'ont pas de symptômes, mais qui ont été exposés. Plusieurs médicaments sont étudiés, dont certains déjà utilisés dans d'autres maladies. Il s'agit notamment de traitements antiviraux, antirétroviraux, immuno modulateurs voir même des antibiotiques. Néanmoins à ce jour, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer quels sont les traitements efficaces, à quel stade de la maladie ils devraient être prescrits et quelle est la stratégie préférentielle. De très nombreux essais cliniques, en particulier en traitement des formes modérées à sévères ainsi qu'en prophylaxie pré ou post exposition, sont en cours dans le monde. Leurs résultats sont fortement attendus. Avec le risque d'une deuxième vague de la pandémie et la non disponibilité de vaccin, la PEP prend toute sa place.

Rappel :

Cette nouvelle pandémie se caractérise par deux phases :

La phase virale, phase pendant laquelle le virus s'installe dans l'organisme, prend possession du terrain et se réplique : dans le même temps, comme toutes les viroses pulmonaires le virus par sa virulence diminue les défenses locales (IgA secrétoires, macrophages et lyse lymphocytaire) et favorise ou réveille des opportunistes du microbiote pulmonaire.[1]

La phase inflammatoire avec son « orage cytokinique » et toutes ses conséquences physiopathologiques diverses et complexes.

Sachant que 85 % des personnes infectées ne manifestent que des signes bénins ne nécessitant pas d'hospitalisation, on distinguera deux maladies : l'atteinte virale (la colonisation de l'appareil respiratoire par le virus) qui peut en rester à ce stade chez ces 85%, puis l'atteinte inflammatoire chez les 15% de malades non traités et/ou traités mais présentant des comorbidités (atteinte liée aux conséquences de cet orage cytokinique dont les raisons du déclenchement sont en cours d'élucidation) [2]

L'approche thérapeutique sera variable selon la phase dans laquelle se situe le malade, mais avant d'être malade, l'approche prophylactique est importante car nous devons tout mettre en œuvre pour « prévenir l'apparition et le développement de la maladie » c'est ce qui est désigné sous le terme de prophylaxie : la médecine préventive est toujours préférable à la curative.

L'APPROCHE PROPHYLACTIQUE.

A- La première, la plus efficace mais non encore à notre disposition est « l'utilisation d'un vaccin ».

B- D'autres approches tentent de maintenir les individus à distance du virus : ce sont les mesures de confinement, les masques, et la distanciation physique. En plein pic épidémique elles peuvent être utiles pour ne pas saturer les hôpitaux mais ne peuvent durer trop longtemps sans perturber tant nos relations sociales que notre activité économique.

C- Des molécules ont montré, involontairement (c'est une conséquence et non un objectif) leur capacité à « empêcher la greffe du virus dans notre organisme » : ce sont tous les anti-paludéens ou des molécules ayant un « effet vaccin like ».

- La chloroquine dans les pays ou sévit le Paludisme (voir la faible contamination en Afrique) .[3]
- L'hydoxychloroquine (plaquénil) utilisé comme immuno-modulateur dans les maladies chroniques de type Lupus ou Polyarthrite rhumatoïde.[4]
- Le bleu de Méthylène (qui comme la chloroquine agit par une modification du pH au niveau des endosomes) .[5]
- L'Artémésine, principe actif issu d'une plante l'Artémesia cultivée à Madagascar, est largement utilisée par la médecine traditionnelle chinoise[6]. Elle est connue et réputée pour avoir été envoyée par Mao Tsé Tong aux troupes de Hô chi Minh afin d'éviter d'être décimés par le paludisme lors de la traversée du Laos lorsqu'ils venaient de Chine. Il faut savoir que la « tisane d'Artémesia » a été utilisée par 85% de la population chinoise et vietnamienne durant l'épidémie du Covid, raison, qui pourrait expliquer la très faible mortalité tant en Chine qu'au Vietnam : l'organisme, imprégné de cet antipaludéen, n'autorise pas la greffe du virus de la même façon que le Plaquénil chez les malades soignés pour des maladies chroniques.

Ces molécules, par leur « effet repoussoir » de la « greffe virale » lié à leur présence dans l'organisme avant le premier contact avec le virus, ont un effet prophylactique de type « vaccin like »constaté par de nombreuses observations :

- L'observation par le Pr Schwartz, oncologue à Strasbourg , concernant 3000 patients atteints de cancer et traités au bleu de méthylène, molécule ayant les mêmes mécanismes d'action que l'hydoxychloroquine (alcalinisation des endosomes et action sur les récepteurs ACE2 empêchant les virus de pénétrer dans les cellules), ne signale qu'un seul patient touché par le virus, patient au demeurant non décédé.[7]
- Parmi tous les malades atteints de maladies chroniques auto immunes (Lupus, etc..) et traités depuis très longtemps par le « Plaquénil » ou hydroxychloroquine, un chiffre infinitésimal (allant de 0% à 0.2%) sont touchés par le virus selon les données de la CNAM.**[8]**
- Il y a dans la littérature l'expérience du Renmin Hospital de Wuhan qui, sur 80 patients lupiques sous hydoxychloroquine, ne signale aucun cas d'infection ou de symptômes courants alors que parmi la population normale de malades non traités, les chiffres sont 15% présentant des signes graves et 6% nécessitant une réanimation (avec 2 % décès).[9]
- D'un autre coté Johanna Clouscard, présidente de « lupus France » association ayant recueilli des informations sur plusieurs milliers d'adhérents ne signale qu'un seul cas de malade atteint par le COVID 19.[10]

On pourrait imaginer, dans l'attente d'un vaccin, que l'une de ces molécule, la moins toxique sur des traitements à long terme, puisse être utilisée comme « vaccin like » dès l'automne prochain (personne ne sait si le Covid va revenir ou non) à titre prophylactique chez les sujets à risque (diabétiques, hypertendus, obèses, personnes âgées etc…).

Le reste de la population se contentera de prendre « *à titre préventif* » des complications et ce dès le début des premiers symptômes de l'Azithromycine, le meilleur candidat au regard du rapport bénéfices/risques dans la «prévention » des complications .Prophylaxie envisageable chez les sujets à risques et prévention des complications chez les autres dès les premiers symptômes.

L'APPROCHE PREVENTIVE

Etant donné qu'il n'y a pour le moment aucun antiviral, à proprement parler, c'est à dire suffisamment actif sur le virus pour l'éradiquer, nous emploierons les termes « préventifs » non pas à propos du virus lui même mais à propos de ses complications.

a) HYDOXYCHLOROQUINE (HCQ) en mono thérapie

Les premières propositions pour « traiter » ce virus ont porté sur la Chloroquine et son dérivé hydroxylé ainsi que sur certains antiviraux connus pour avoir étés utilisés dans d'autres épidémies virales. La piste des antiviraux (SIDA, etc) ayant été décevante, seule celle de l'hydroxychloroquine a été retenue avec des observations discordantes suivant les phases (virales ou inflammatoires) au cours desquelles a été prescrite l'Hydroxychloroquine (l'HCQ) .[11]

Cette molécule, l'HCQ, connue pour son activité immunomodulatrice et antivirale(8) (cf travaux de Dr Raoult) a d'abord été utilisée seule. Suivant le stade de l'infection elle a pu se révéler :

- Peu active au tout début de l'infection, où l'effet anti inflammatoire, généralement contrindiqué (cf anti inflammatoire non stéroïdien : AINS) à cette phase de la maladie, était contreproductif (*in vivo*) face à son activité anti virale (prouvée *in vitro*). Toutes les publications démontrent le peu de résultats probants dans son utilisation en mono-thérapie. [12]
- Par contre, elle se révèle plus efficace au stade inflammatoire par cet effet immuno-modulateur ou son utilisation peut être parfois nécessaire mais sera toujours insuffisante pour s'opposer à « l'orage cytokinique ».[13]

b) Hydroxychloroquine + Azythromycine (la bi-thérapie)

Heureusement pour la suite de l'histoire qui est entrain de s'écrire, Didier Raoult et l'équipe de l'IHU de Marseille (France) ont eu la bonne initiative de l'associer à un antibactérien, dont l'utilisation, dans la prévention des surinfections pulmonaires des viroses respiratoires, est assez classique. Leur démarche (tester, traiter et isoler) a permis de sauver près de 50% de patients de la mort :

En effet leur première publication, étudiant la chute de la charge virale des patients traités, montre une chute modérée par l'Hydroxychloroquine (HCQ) seule, mais une chute brutale dès l'addition de l'Azithromicine (AZI)\\[14].

Ce phénomène a immédiatement attiré l'attention car les propriétés antivirales supposées de l'AZI ne pouvaient, à elles seules, provoquer cette chute brutale. Ce ne pouvait pas être non plus par ses propriétés immunomodulatrices car justement, comme pour l'HCQ, ces propriétés sont contreproductives, comme pour tous les AINS, dans cette phase ou justement les réactions inflammatoires sont nécessaires pour lutter, dans cette première phase, contre une agression virale ou bactérienne.

c) L'azithromycine en monothérapie

Puis ce fut le tour des médecins de ville (Est de la France) de faire avancer la piste de l'effet « préventif » de l'azithromycine et celle des cofacteurs : privés par le gouvernement de leur liberté de prescrire l'HCQ, ils se sont reportés sur une monothérapie à base d'azithromycine/zinc. Et l à oh surprise !!:

Le premier médecin mentionnait sur 378 patients Covid traités (confirmés PCR ou fortement suspectés) 2 hospitalisations (sorties rapidement) et aucun décès !! Serait ce lui le médicament miracle ? Sur le recueil des données des autres médecins, soit 700 malades, traités en mono-thérapie et ce dès les premiers symptômes, les résultats sont identiques, à deux co-morbidités concomitantes près qui, comme pour la grippe, ne pouvaient être récupérées.

Cet action « préventive » très efficace d'un antibiotique pour « prévenir » la survenue des complications nous a rappelé – comme le dit D. Raoult – la grippe Espagnole, pour laquelle 90% de morts étaient dus à l'absence, à cette époque, d'antibiotiques pouvant s'opposer aux surinfections bactériennes.[15]

Dans ce cas il s'agirait plus d'une co-infection que d'une surinfection. La virulence du virus réveillant des opportunistes quiescents.

d) Des anticorps anti *Mycoplasma pneumoniae* ont le même effet préventif que l'azithromycine

D'autres travaux ont confirmé la piste d'un (ou peut être de plusieurs) « complice » du Covid , sensible aux macrolides (AZI).

En effet le « juge de paix » a été apporté par une récente étude chinoise du Wuhan Union Hospital, (Chine) étude qui constate de son coté une différence dans l'évolution des complications entre un groupe de patients portant des anticorps IgG anti *Mycoplasma pneumoniae* (des patients antérieurement infectés mais actuellement protégés) et un groupe n'ayant pas ces anticorps pouvant donc être potentiellement co-infectés par le « complice » suspecté qui souvent est présent, à bas bruit, dans notre microbiote pulmonaire.[16]

Outre le fait que les seconds présentent des lymphopénies beaucoup plus importantes laissant présager une plus grande réceptivité infectieuse, ils ont constaté qu'aucun patient ayant ces anticorps n'avait développé des complications : 0% de complications versus 15% sur des cohortes des patients non traités.

On retrouve dans ces « effets préventifs » des anticorps IgG anti-*Mycoplasma pneumoniae* le même effet préventif que celui de l'AZI, molécule antibiotique connue pour neutraliser l'action suspectée du « catalyseur », le *Mycoplasma pneumoniae*, dans l'explosion cytokinique. L'étude chinoise qui compare les formules sanguines des patients avec ou sans anticorps de *Mycoplasma pneumoniae*, montre chez les patients ayant une sérologie négative une augmentation des polynucléaires neutrophiles (de la responsabilité du *M.P*) et une diminution des lymphocytes (du au Covid) : constatation beaucoup plus en faveur de la responsabilité d'une bactérie que d'un virus non surinfecté. Contrairement les patients ayant des sérologies MP positives ont une formule typique des infections virales non sur-infectées (augmentation des lymphocytes et diminution relative des polynucléaires neutrophiles).[17]

On n'élimine pas la responsabilité d'autres bactéries intra cellulaires du microbiote pulmonaire, réputées sensibles aux macrolides, mais on n'a aucune preuve formelle à l'heure actuelle de leur implication. On n'élimine pas non plus le rôle du terrain génétique sur des patients sans comorbidité (cf. position du généticien Jean Laurent Casanova : INSERM) qui n'est pas opposé à la réceptivité à

certaines infections, ni celui des récepteurs ACE2 dans les complications survenant chez des malades présentant les comorbidités signalées : suivant les terrains (génétique) ou atteints de comorbidité (obèses, diabétiques, hypertendus), les co-facteurs peuvent être différents ou parfois concomitants (la génétique pouvant aussi expliquer la réceptivité de certains patients à ces opportunistes pulmonaires comme le MP).

Toutefois si cette étude Chinoise nous conforte dans l'une des pistes de ces co-facteurs elle confirme surtout, ce qui est essentiel pour l'avenir, la piste « préventive » de l'azithromycine.

Il est a noté qu'une étude randomisée menée par l'AP-HP (Assistance Publique- Hopitaux de Paris) sur 900 soignants afin d'évaluer l'hydroxychloroquine et l'azithromycine en prévention de l'infection à Covid 19. Cette étude a été lancée le 14 avril 2020 et durera 70 jours (30 jours pour recruter les soignants et 40 jours pour le traitement). Les deux médicaments ne seront pas associés. Ils seront répartis dans trois groupes : 300 receverant de l'hydroxychloroquine, 300 de l'azitromycine et 300 un placebo. L'efficacité du traitement préventif sera compraré entre le bras placébo et le bras hydroxychloroquine d'une part et le bras placebo et le bras azithromycine d'autre part.[18]

Conclusion :

La protection des personnels hospitaliers est essentielle pour que le système de santé soit totalement opérant. Une chimioprophylaxie pourrait être très utile associées aux mesures barrières (lavage des mains, masque…). Donc pour un déconfinement sécurisé ou si a l' avenir, le virus nous refait une visite cette automne nous aurons un arsenal assez complet.

Bibliographie :

1.Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plac¸ais L, Richier Q, COVID-19: Physiopathologie d'une maladie `a plusieurs visages, La revue de medecine ´ interne (2020),

2 .Channappanavar R, Perlman S.Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, Semin Immunopathol 2017;39:529.

3.Martin J. Vincent et al., Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread, Virology Journal 2005, BioMed Central (2005).

4. Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future. *Lupus* 1998; **7**: 65– 7.

5.Krafts K, Hempelmann E, and Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res* 2010 ; 111 : 1-6. doi: 10.1007/s00436-012-2886-x.

6.Yang, Y., Islam, M. S., Wang, J., Li, Y. Chen, X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective, Int. J. Biol. Sci. 16, 1708–1717 (2020).

7. Micholas Smith, Jeremy C. Smith, Repurposing Therapeutics for COVID-19: SupercomputerBased Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface, UT Battelle, pp. 10-11 (2020).

8.http://www.tv83.info/2020/04/25/pour-un-deconfinement-securise/.Visité le 28/05/2020.

9,10,.https://www.capital.fr/economie-politique/les-malades-chroniques-traites-a-la-chloroquine-sont-ils-immunises-contre-le-coronavirus-1366606. Visité le 25/05/2020

11. Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0. 16.

12.Wei Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020;369:m1849.

13. Geleris J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 7. 24.

14. Rosenberg et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State. JAMA. Published online May 11, 2020.

15.https://www.healtheuropa.eu/azithromycin-prevent-nhs-workers-developing-covid-19/99271/.

16.Fan BE, Lim KGE, Chong VCL, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P. COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection. Am J Hematol. 2020;1 10.1002/ajh.25785.Visité le:26/05/2020.

17.http://www.tv83.info/2020/05/18/covid-19-et-traitement-preventif-qui-en-decoule/.Visité le 28/05/2020.

18.https://www.aphp.fr/actualite/lancement-de-lessai-prep-covid-testant-la-prevention-de-linfection-covid. Visité le 28/05/2020.

Etude in silico comparative entre l'Artemisinine et l'Hydroxychloroquine sur Covid 19

Pharmacologie
Revue de la littérature

BEN MOUSSA M.T[1], OUAHAB A.[2],Djaouad S.E.[3] HADEF Y..
1-Laboratoire de pharmacognosie, département de pharmacie, Faculté de médecine, Université Batna 2, 2- Laboratoire de pharmacie galénique, département de pharmacie, Faculté de médecine, Université Batna 2, .3- Laboratoire de chimie thérapeutique, département de pharmacie, Faculté de médecine, Université Batna2. 4- Laboratoire de chimie Analytique, département de pharmacie, Faculté de médecine, Université d'Annaba.

Résumé
La pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est devenue une menace énorme pour la santé mondiale, ce qui entraine une demande urgente de développement d'une stratégie thérapeutique efficace. L'objectif de la présente étude est de comparer l'action et la pharmacocinétique des deux composés l'artémisinine et l'hydroxychloroquine. Des outils de pharmacocinétique en ligne ont été utilisés pour estimer le potentiel de ce composé en tant que médicament spécifique. Ensuite, la prédiction de cible potentielle de ce composé a été étudiée à l'aide de PharmMapper. Le logiciel PyRx a été utilisé pour étudier les différentes interactions de ces composés avec la principale protéase COVID-19 (6M03). La perméabilité de l'artémisinine et l'hydroxychloroquine ont été trouvée dans la plage indiquée par la règle de Lipinski de cinq. La Progesteronereceptor (PR). L'Artémisinine a montré une activité plus spécifique et plus importante que l'hydroxychloroquine sur cette protéase de COVID-19.
Mots clés : *COVID-19, atémisinine, hydroxychloroquine.*

I-Introduction

Ces dernières années, la recherche sur les plantes médicinales a suscité une attention considérable au niveau mondial. De nombreuses preuves se sont accumulées pour démontrer le potentiel prometteur des plantes médicinales utilisées dans divers systèmes traditionnels, complémentaires **[1]**et alternatifs de traitement des maladies humaines**[2,3]**.La maladie à coronavirus 2019, ou Covid-19 (acronyme anglais de coronavirus disease 2019), est une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux, la fatigue et la gêne respiratoire. Dans les formes les plus graves, l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë peut entraîner la mort, notamment chez les personnes plus fragiles du fait de leur âge ou en cas de comorbidités. Une autre complication mortelle est une réponse exacerbée du système immunitaire inné (choc cytokinique). Une perte brutale de l'odorat (anosmie) associée ou non à une perte du goût (agueusie) sont des manifestations relativement fréquentes et parfois révélatrices de l'infection par le SARS-COV-2. Il existe un taux important de formes asymptomatiques. La transmission interhumaine se fait surtout via des gouttelettes respiratoires, postillons comme pour la grippe saisonnière, surtout lors de la parole, de la toux et des éternuements ou lorsque le contact d'une surface contaminée est suivi par celui d'une muqueuse du visage (bouche, nez, yeux). La période d'incubation est en moyenne de 5 à 6 jours, avec des extrêmes pouvant aller de deux à quatorze jours.

Une proportion importante de personnes infectées, notamment d'enfants, ne présentent que peu ou pas de symptômes mais peuvent néanmoins transmettre la maladie. De plus, il a été établi que, chez les personnes symptomatiques, la contagiosité peut précéder les symptômes de 2 à 3 jours et qu'elle serait maximale durant les premiers jours de la maladie. La contagiosité du SARS-Cov-2 serait notamment due à sa capacité à être clivé par la furine (protéine présente dans de nombreux tissus), ce qui n'était pas le cas des deux autres coronavirus hautement pathogènes pour l'humain.Il n'y a pas de médicament curatif efficace contre le SARS-CoV-2 reconnu scientifiquement par l'OMS à la fin mars 2020, malgré plus de 200 essais cliniques enregistrés rien qu'en Chine. Le traitement est donc jusqu'à présent purement symptomatique. Il vise à suppléer les défaillances viscérales (cardiaques, pulmonaires, rénales).Après avoir publié une étude alertant sur le manque d'efficacité et les effets néfastes des traitements à base d'hydroxychloroquine contre le Covid-19, ayant entraîné une demande d'arrêt des essais cliniques, la revue médicale The Lancet admet elle-même avoir des doutes sur la véracité des données de son étude. L'OMS autorise à nouveau les essais à reprendre. Efficace ou dangereux ? Retour sur un traitement polémique. Mais le Professeur Didier Raoult, fervent défenseur du traitement associant hydroxychloroquine et azythromycineen qualifiant le sérieux et le résultat de l'étude publiée sur The Lancet, de *"sérieusement questionnables".*
L'objectif de cette étude est de comparer et vérifier l'efficacité des deux molécules l'artémisinine et l'hydroxychloroquine proposés pour le traitement de Covid 19.

II-Matériel et Méthodes

A- Les molécules à étudier

1-Artemisinine : L'artémisinineest la substance active médicamenteuse isolée de la plante *Artemisiaannua* et dont la vertu médicinale est connue en Chine depuis plus de 2 000 ans. Il s'agit d'une lactone sesquiterpénique portant un groupe peroxyde.

2-L'hydroxychloroquine (HCQ) est un médicament indiqué en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Il est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En 2020, cette molécule est également le sujet de recherches dans le contexte de la lutte contre le coronavirus SARS-CoV-2.

II-Les logiciels

1-OpenBabel-2.4.1 est un système expert principalement utilisé dans des applications de chemo-informatique pour la conversion de fichiers de structures chimiques.

2-PyRx : logiciel de simulation de modélisation moléculaire. Il est particulièrement efficace pour l'accostage de protéines-ligands.

II-Les sites Web

1-Génération de la structure chimique

Pour estimer les paramètres pharmacocinétiques in silico de ce composé, certains outils basés sur le web in pharmacocinétique silico ont été utilisés en soumettant la structure chimique sous la forme d'un système d'entrée de ligne d'entrée moléculaire simplifié canonique (SMILE).

2-Paramètres moléculaires

L'estimation des paramètres moléculaires des trois composés de plomb a été réalisée à l'aide du serveur en ligne Molinspiration (http://www.molinspiration.com/). Les propriétés moléculaires estimées étaient LogP, la surface polaire topologique (TPSA), le nombre de donneurs de liaison hydrogène (HBD) et d'accepteurs de liaison hydrogène (HBA). La propriété de ressemblance aux médicaments des molécules testées a été étudiée en tant que ligands des récepteurs couplés aux protéines (GPCR), modulateurs des canaux ioniques (ICM), inhibiteurs de kinase (KI), ligands des récepteurs nucléaires (NRL), inhibiteurs de protéase (PI) et inhibiteurs d'enzyme (EI).

3-Propriétés Admet

Les profils ADMET des principaux produits chimiques ont été prédits à l'aide du serveur en ligne Admet SAR (http://lmmd.ecust.edu.cn:8000/)**[4]**.

Transformations métaboliques

Les transformations métaboliques de ce composé ont été obtenues en utilisant le serveur en ligne MetaPrint2D (http://www-metaprint2d.ch. Cam.ac.uk/) **[5]**.

II- Méthodes

La structure chimique des molécules a été établie à l'aide du logiciel ACD / ChemSketch v.12.0, et le format MDL obtenu a été converti au format PDB à l'aide du logiciel Open Bable**[6]**.

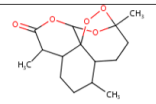
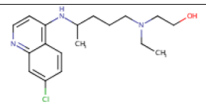
Avant que les fichiers d'entrée puissent être utilisés pour le filtrage virtuel, ils doivent être convertis au format de fichier PDBQT adapté à l'amarrage avec AutoDock Vina.

III-Résultats et discussion

1- Les résultats obtenus du site PubChem

Les informations générales obtenues sur Artemisinine et l'hydroxychloroquine tant que formule moléculaire, poids moléculaire, nom IUPAC et SMILES canoniques. Les résultats sont affichés dans le tableau suivant :

Tableau I :Caractères généraux des deux composés selon le site PubChem

Substance	Artémisinine	Hydroxychloroquine
Structure chimique		
Formule	$C_{15}H_{22}O_5$	$C_{18}H_{26}ClN_3O$
PM	282.33 g/mol	335.9 g/mol
Nom IUPAC	(1*R*,4*S*,5*R*,8*S*,9*R*,12*S*,13*R*)-1,5,9-trimethyl-11,14,15,16-tetraoxatetracyclo[10.3.1.0^{4,13}.0^{8,13}] hexadecan-10-one	2-[4-[(7-chloroquinolin-4-yl) amino]pentyl-ethylamino] éthanol
SMILES canoniques	CC1CCC2C(C(=O)OC3C24C1CC C(O3)(OO4)C)C	CCN(CCCC(C)NC1=C2C=CC(=CC 2=NC=C1)Cl)C|CO

2 -Résultats obtenu à partir de site Molinspiration

Le calcul des descripteurs moléculaires tels que le coefficient de partage de surface topologique et un certain nombre d'accepteurs et de donneurs de liaisons hydrogène a été réalisé à l'aide de l'outil en ligne Molinspiration.

Tableau II : Paramètres physicochimiques Molinspirationles deux composés

Composé	miLogP	TPSA	PM	HBA	HBD	nrotb	nviolation	volume
Artemisinine	3.32	54.01	282.34	5	0	0	0	258.23
Hydroxychloroquine	4.00	48.38	335.88	4	2	9	0	321.38

Selon la règle des cinq Lipinski, les composés ayant une absorption ou une perméabilité médiocre sont connus quand il y a plus de 10 HBA, 5 HBD, le poids moléculaire de molécule est supérieur à 500 Da et le LogP calculé (CLogP) est supérieur à 5 (ou MilogP> 4,15)**[7]**.

De plus, une bonne biodisponibilité est plus probable pour les composés avec des liaisons rotatives < 10 (nrotb) et une surface polaire totale (TPSA) $\leq$ 140 Å **[8]**.

L'artemisinine et l'hydroxychloroquine avaient une forte probabilité de bonne biodisponibilité orale, les valeurs de LogP calculées correspondant à la règle de Lipinski de cinq.

3- La bioactivité

Les propriétés de la pharmacorésistance des deux molécules actives en tant que ligands GPCR, modulateurs des canaux ioniques, inhibiteurs de la kinase, ligands des récepteurs nucléaires, inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs enzymatiques ont été étudiés. Les résultats ont été obtenus en tant que scores de bioactivité. Dans ce contexte, les scores > 0,00 indiquent une activité élevée, tandis que les scores compris entre 0,00 et -0,5 indiquent une activité modérée et les scores < -0,5 indiquent une inactivité**[9]**.

Tableau III : Estimation de la capacité des deux composés

Composés	GPCR	ICM	KI	NRL	PI	E
Artemisinine	-0.17	-0.31	-0.65	-0.00	-0.19	0.
Hydroxychloroquine	0.35	0.30	0.44	-0.12	0.12	0.

L'hydroxychloroquine possède une bioactivité remarquable par rapport à l'Artémisinine.

4- Les résultats obtenus à partir de site SwissAdme

Le processus de conception des molécules ciblées exige que le profilage ADME soit initié au début du processus de découverte. La perméabilité BBB, HIA, Caco-2, la toxicité d'Ames et de nombreux autres paramètres ont été calculés pour les différents composés des deux plantes par SwissAdme.

Tableau IV : Propriétés ADME des deux composés principaux

	Artémisinine	Hydroxychloroquine
Formule	C15H22O5	C18H26ClN3O
Poids moléculaire	282.33 g/mol	335.87 g/mol
Nombre d'atomes lourds	20	23
Nombre d'atomes lourds aromatiques	0	10
Fraction Csp3	0.93	0.50
Nombre des bondes rotatives	0	9
Nombre d'accepteurs des bondes H	5	3
Nombre de donneurs des bondes H	0	2
Réfractivité molaire	70.38	98.57
TPSA	53.99 Å²	48.39 Å²
Lipophilie		
Consensus Log $P_{o/w}$	2.50	3.37
Solubilité dans l'eau		
Log *S* (SILICOS-IT)	-2.03	-6.35
Solubilité	2.61e+00 mg/ml ; 9.25e-03 mol/l	1.50e-04 mg/ml ; 4.46e-07 mol/l
Classe	Soluble	Faiblement soluble

Les deux molécules l'Artémisinine et l'hydroxychloroquine possèdent les memes pourcentages pour ressemblances aux médicaments.

Tableau V : Propriétés Pharmacocinétiques des deux composés principaux

	Artémisinine	Hydroxychloroquine
Pharmacocinétiques		
GI absorption	Haut	Haut
BBB permeant	Oui	Oui
P-gp substrate	Non	Non
CYP1A2 inhibitor	Oui	Oui
CYP2C19 inhibitor	Non	Non
CYP2C9 inhibitor	Non	Non
CYP2D6 inhibitor	Non	Oui
CYP3A4 inhibitor	Non	Non
Log K_p (skin permeation)	-5.96 cm/s	-5.81 cm/s
Ressemblances aux médicaments		
Lipinski	Oui; 0 violation	Oui; 0 violation
Ghose	Oui	Oui
Veber	Oui	Oui
Egan	Oui	Oui
Muegge	Oui	Oui
Score de biodisponibilité	0.55	0.55
Chimie médicinale		
PAINS	0 alerte	0 alerte
Brenk	1 alerte: peroxyde	0 alerte
Leadlikeness	Oui	No; 2 violations: Rotors>7, XLOGP3>3.5
Accessibilité synthétique	6.13	2.82

5- Résultats du métabolisme des principaux composés obtenus du site MetaPred

Un ensemble de tous les SaAM possibles (structures avec un atome marqué) avec les descripteurs LMNA appropriés est généré pour un nouveau composé sous la prédiction de sites de métabolisme (SDMs). Les résultats de la prédiction des SDM pour de nouveaux composés sont créés sur la base des résultats de prédiction de tous les SaAM générés pour un composé. Chaque SaAM se rapporte à une MOS appropriée.

Pour chaque SaAM, les valeurs suivantes sont calculées:

- Pt : la probabilité que l'atome marqué dans le SaAM soit la SDM de l'enzyme appropriée.
- Pf : la probabilité que l'atome marqué dans SoLA ne soit pas la SOM de l'enzyme appropriée.

Les atomes dans les composés sont disposés selon les valeurs deltaP (Pt -Pf).

Le critère de précision invariable de la prédiction (IAP), semblable à AUC (la zone sous la courbe ROC), a été utilisé pour estimer l'exactitude de la méthode créée. Mathématiquement, les valeurs IAP sont égales à la probabilité que l'estimation deltaP ait une valeur plus élevée pour un exemple positif sélectionné au hasard (SoLA dans lequel l'atome marqué est SOM, DeltaP +) que pour un exemple négatif sélectionné au hasard (SoLAs dans lequel l'atome marqué n'est pas une SOM). , DeltaP-).

IAP = Probabilité (DeltaP+ > DeltaP-).

Au cours de la procédure d'entraînement, chaque SoLA est exclu de l'ensemble d'apprentissage, de sorte que la procédure de validation croisée «leave-one-out» (LOO CV) est effectuée.

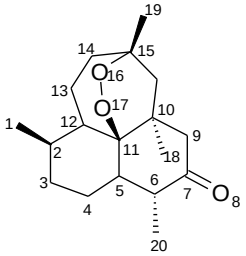


Figure 1. Structure chimique de l'artemisinine

Tableau VI : Résultats du métabolisme de l'artémisinine obtenus de site MetaPred

Artemisinine	UGT	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2
1	**0,116**	-0,298	-0,298	**0,091**	-0,087	-0,212
2	-0,375	-0,858	-0,858	-0,694	-0,271	-0,403
3	-0,089	-0,394	-0,394	-0,355	0,204	-0,186
4	-0,078	-0,204	-0,204	-0,002	-0,057	-0,087
5	-0,761	-0,823	-0,823	-0,940	-0,427	-0,397
6	-0,240	-0,927	-0,927	-0,883	-0,727	-0,407
7	-0,460	-0,938	-0,938	-0,964	-0,656	-0,783
8	-0,658	-0,948	-0,948	-0,803	-0,936	-0,911
9	-0,979	-0,968	-0,968	-0,872	-0,956	-0,981
10	-0,964	-0,534	-0,534	-0,537	-0,453	-0,648
11	-0,977	-0,905	-0,905	-0,806	-0,838	-0,206
12	-0,903	-0,906	-0,906	-0,885	-0,584	-0,434
13	0,168	-0,186	-0,186	-0,103	-0,116	-0,082
14	-0,581	-0,001	-0,001	**0,015**	**0,189**	-0,048
15	-0,876	-0,289	-0,289	-0,198	**0,104**	-0,273
16	-0,992	-0,736	-0,736	-0,542	-0,587	-0,861
17	-0,991	-0,428	-0,428	-0,134	-0,241	-0,407
18	-0,988	-0,531	-0,531	-0,482	-0,462	-0,465
19	-0,678	-0,005	-0,005	**0,001**	**0,116**	-0,105
20	-0,066	-0,367	-0,367	-0,087	-0,255	-0,271

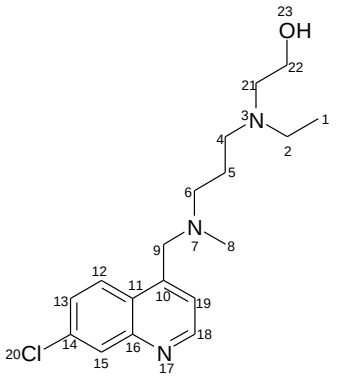


Figure 2. Structure chimique de l'hydroxychloroquine

Tableau VII : Résultats du métabolisme de l'hydroxychloroquine obtenus du site MetaPred

Nombre de C	UGT	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2
1	-0,151	0,004	-0,247	-0,081	-0,148	-0,272
2	-0,23	0,801	0,682	0,734	0,724	0,689
3	-0,01	-0,355	-0,411	0,461	-0,41	-0,392
4	-0,228	0,664	0,532	0,505	0,597	0,477
5	-0,195	-0,161	-0,294	-0,121	-0,098	-0,186
6	-0,216	-0,258	-0,312	-0,15	-0,266	-0,109
7	-0,247	0,277	0,158	0,273	0,446	0,454
8	-0,117	-0,228	-0,457	-0,11	-0,214	-0,082
9	-0,011	-0,611	-0,832	-0,34	-0,644	-0,627
10	-0,186	-0,642	-0,689	-0,62	-0,395	-0,496
11	-0,221	-0,833	-0,804	-0,776	-0,743	-0,663
12	-0,221	-0,085	-0,186	-0,193	-0,159	-0,079
13	-0,275	0,111	0,167	0,092	-0,075	0,218
14	-0,27	-0,64	-0,609	-0,486	-0,672	-0,527
15	-0,319	-0,24	-0,196	-0,325	-0,503	-0,179
16	-0,33	-0,683	-0,715	-0,767	-0,656	-0,63
17	-0,026	-0,038	-0,619	-0,401	-0,64	-0,417
18	-0,199	-0,315	-0,471	-0,606	-0,537	-0,444
19	-0,159	-0,199	-0,3	-0,192	-0,127	-0,18
20	-0,124	-0,608	-0,539	-0,505	-0,584	-0,543
21	-0,26	0,642	0,463	0,447	0,51	0,66
22	-0,19	0,104	-0,015	0,193	0,165	0,103
23	0,275	-0,655	-0,605	-0,532	-0,614	-0,529

L'hydroxychloroquine est plus métabolisé par les enzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 par rapport à l'artémisinine à cause de la présence de trois molécules d'azotes.

6- Résultats de la Prédiction de l'activité biologique obtenu de site Way2drug

Afin de déterminer l'activité biologique possible de certains constituants bioactifs des deux plantes obtenus à l'aide du serveur en ligne PASS. entités, et qui est prédit par PASS. Les valeurs Pa et Pi varient de 0 à 1 et Pa + Pi < 1, car ces probabilités sont calculées indépendamment. Pa et Pi peuvent être considérés comme des mesures du composé étudié appartenant respectivement aux classes de composés actifs et inactifs.

Les résultats de la prédiction PASS sont indiqués dans le tableau suivant.

Tableau VIII : Résultat de prédiction des activités des principaux composés

	Artémisinine			Hydroxychloroquine		
	Pa	Pi	Activité	Pa	Pi	Activité
1	0,992	0,001	Antiprotozoal	0,957	0,002	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
2	0,974	0,001	T cell inhibitor	0,950	0,001	Fructose 5-dehydrogenase inhibitor
3	0,960	0,002	Antiprotozoal (Leishmania)	0,949	0,002	Taurine dehydrogenase inhibitor
4	0,954	0,001	Antiprotozoal (Plasmodium)	0,944	0,001	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
5	0,946	0,003	CYP2A substrate	0,923	0,002	4-Hydroxyproline epimerase inhibitor
6	0,940	0,003	CYP2A6 substrate	0,920	0,002	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
7	0,929	0,002	CYP3A2 substrate	0,917	0,001	Nicotinate dehydrogenase inhibitor
8	0,923	0,003	CYP2B6 substrate	0,910	0,002	Amine dehydrogenase inhibitor
9	0,912	0,004	CYP2B substrate	0,875	0,003	Spermidine dehydrogenase inhibitor
10	0,903	0,001	Antischistosomal	0,869	0,002	Antiprotozoal (Plasmodium)

L'artémisinine est plus efficace sur les germes intracellulaires que l'hydroxychloroquine.

7- Résultats de toxicité des principaux composés obtenu de Toxtree v.2.6.13

Les résultats de prédiction de la cancérogénicité et de la mutagénicité de ce modèle sont présentés dans une liste de tests in vivo et in vitro trouvés par le logiciel, avec les résultats respectifs.

Tableau IX : Résultats des toxicités prédites par Toxtree des deux composés

	Artémisinine	Hydroxychloroquine
Constituant normal du corps	Non	Non
Contient des groupes fonctionnels associés à une toxicité accrue	Non	Non
Contient des éléments autres que C, H, O, N, S divalent	Non	Non
Les éléments non listés dans Q3 se présentent uniquement sous forme de sel de Na, K, Ca, Mg, N, sulfamate, sulfonate, sulfate, chlorhydrate		Non
Hydrocarbure aliphatique simplement ramifié ou un hydrate de carbone commun	Non	Non
Dérivé du benzène avec certains substituants	Non	
Hétérocyclique	Oui	Oui
Lactone ou diester cyclique	Oui	Non
Lactone, fusionnée à un autre anneau, ou lactone a,b-insaturée à 5 ou 6 membres	Oui	Non
Classe	Classe élevée (classe III)	Classe élevée (classe III)

Les deux molécules possèdent une toxicité élevée.

8- Résultats de toxicité des principaux composés obtenu de site d'OSORIS

L'Explorateur de propriétés OSIRIS permet de dessiner des structures chimiques et de calculer à la volée des propriétés pertinentes à chaque médicament lorsqu'une structure est valide. Les résultats de prédiction sont valorisés et codés en couleur. Les propriétés présentant des risques élevés d'effets indésirables tels que la mutagénicité ou une mauvaise absorption intestinale sont indiquées en rouge. Alors qu'une couleur verte indique un comportement conforme à la drogue.

Tableau X : Résultats des toxicités prédites par OSORIS des deux composés

	Artémisinine	Hydroxychloroquine
Mutagène	aucune indication de mutagénicité trouvée	Fragments à haut risque indiquant une mutagénicité
Tumorigène	Fragments à haut risque indiquant une tumorigénicité O - O	aucune indication de tumorigénicité trouvée
irritant	Fragments à haut risque indiquant un effet irritant	aucune indication d'effets irritants n'a été trouvée
Effet de reproduction	aucune indication d'effets sur la reproduction n'a été trouvée	aucune indication d'effets sur la reproduction n'a été trouvée

Résultats des principaux ligants obtenus du site Swiss Target Prediction

Les résultats de la prédiction des protéines montrent que l'artémisinine possède une activité plus spécifique sur le paludisme (cytochrome 1A2)

Tableau XI : Résultats de la prédiction des protéines cibles des deux molécules

Composé	Cible	Nom commun	uniprot ID	ChEMBL ID	Classe cible
Artimésinine	Cytochrome P450 1A2	CYP1A2	P05177	CHEMBL3356	Cytochrome P450
	Anandamide amidohydrolase	FAAH	O00519	CHEMBL2243	Enzyme
	Carnitine O-palmitoyltransferase 1, liver isoform	CPT1A	P50416	CHEMBL1293194	Enzyme
Hydroxychloroquine	Histamine H3 receptor	HRH3	Q9Y5N1	CHEMBL264	Family A G protein-coupled receptor
	Quinone reductase 2	NQO2	P16083	CHEMBL3959	Enzyme
	Prion protein	PRNP	P04156	CHEMBL4869	Surface antigene

9- Résultats de l'analyse d'AUTODOCK

L'artémisinine a été amarrée avec succès dans 6M03 avec une énergie de liaison de -7,7 kcal/mol. L'analyse des interactions de liaison a révélé que l'artémisinine formait une liaison hydrogène avec la poche active via un résidu, à savoir Gln 110 NH (cf.figure3).

L'interaction susmentionnée de l'artémisinine avec le Gln 172 entraîne un changement de conformation reconnaissable dans la poche active. Ainsi, la poche active ne sera plus complémentaire au substrat naturel.

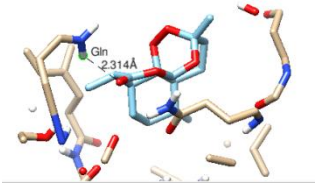


Figure 3. Interaction chimique entre 6M03 et l'artémisinine visualisés à l'aide de Chimera

Tableau XII : Résultats des paramètres obtenus des complexes protéines ligans pour l'Artémisinine

Ligand	Affinité contraignante	Mode	Limite inférieure de la RMSD	Limite supérieure de la RMSD
6M03-Artémisinine	-7,7	0	0,0	0,0
6M03-Artémisinine	-7,4	1	2,101	4,482
6M03-Artémisinine	-7,3	2	9,655	11,854
6M03-Artémisinine	-7,2	3	1,98	4,446
6M03-Artémisinine	-7,0	4	1,251	4,097
6M03-Artémisinine	-6,9	5	28,773	30,989
6M03-Artémisinine	-6,8	6	1,893	4,074
6M03-Artémisinine	-6,7	7	23,759	26,838
6M03-Artémisinine	-6,6	8	9,638	12,174

L'Hydroxychloroquine a été amarrée avec succès dans 6M03 avec une énergie de liaison de -5,7 kcal/mol. L'analyse des interactions de liaison a révélé que l' Hydroxychloroquine formait une liaison hydrogène avec la poche active via un résidu, à savoir Arg 198 NH (cf. fig. 4).

L'interaction susmentionnée de l'Hydroxychloroquine avec l'Arg 198 entraîne un changement de conformation reconnaissable dans la poche active. Ainsi, la poche active ne sera plus complémentaire au substrat naturel.

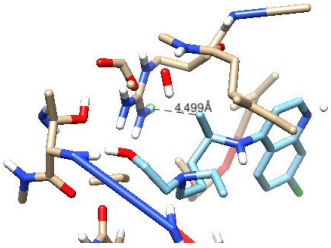


Figure 4. Interaction chimique entre 6M03 et l'hydroxychloroquine visualisés à l'aide de Chimera

Tableau XII : Résultats des paramètres obtenus des complexes protéines ligans pour l'hydroxychloroquine

Ligand	Affinité contraignante	Mode	Limite inférieure de la RMSD	Limite supérieure de la RMSD
6M03-Hydroxychloroquine	-5,7	0	0,0	0,0
6M03-Hydroxychloroquine	-5,7	1	3,87	7,461
6M03-Hydroxychloroquine	-5,6	2	1,868	2,782
6M03-Hydroxychloroquine	-5,5	3	3,789	7,284
6M03-Hydroxychloroquine	-5,4	4	1,3	1,514
6M03-Hydroxychloroquine	-5,4	5	3,372	5,046
6M03-Hydroxychloroquine	-5,4	6	3,774	5,399
6M03-Hydroxychloroquine	-5,4	7	6,128	8,088
6M03-Hydroxychloroquine	-5,3	8	4,37	8,134

L'artémisinine forme des liaiasons avec moins d'énergie avec le 6M03 par rapport à l'hydroxychloroquine.

VI-Conclusion

Les résultats de l'étude in silico des deux composés l'artémisinine et l'hydroxychloroquine nous a permis de constater les résultats suivants:

Les deux molécules avaient une forte probabilité de bonne biodisponibilité orale, les valeurs de LogP calculées correspondant à la règle de Lipinski de cinq.

L'hydroxychloroquine possède une bioactivité et un métabolisme remarquable par rapport à l'Artémisinine.

L'hydroxychloroquine possède une bioactivité remarquable par rapport à l'Artémisinine.

L'artémisinine est plus efficace sur les germes intracellulaires que l'hydroxychloroquine.

Les deux molécules possèdent une toxicité élevée.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts et ils remercient l'expert de la revue pour les corrections qu'il a apporté à la version initiale de cet article.

Bibliographie

1. **Martínez MJA, Del Olmo LMB, Ticona LA, Benito PB**. 2012.The Artemisia L. genus: a review of bioactive sesquiterpene lactones. Studies in natural products chemistry. 37: Elsevier; p. 43-65.

2. **Cordell GA, Colvard MD**. 2012.Natural products and traditional medicine: turning on a

paradigm. Journal of natural products.;75(3):514-25.

3. **Newman DJ, Cragg GM**. 2012.Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. Journal of natural products.;75(3):311-35.

4. **Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al.**2012.admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. ACS Publications;

5. **Carlsson L, Spjuth O, Adams S, Glen RC, Boyer S.2010.**Use of historic metabolic biotransformation data as a means of anticipating metabolic sites using MetaPrint2D and Bioclipse. BMC bioinformatics. ;11(1):362.

6. **O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C.2011.**Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: An open chemical toolbox. Journal of cheminformatics.;3(1):33.

7. **Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ.**1997. **Experimental** and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced drug delivery reviews;23(1-3):3-25
.

8. **Veber DF, Johnson SR, Cheng H-Y, Smith BR, Ward KW, Kopple KD.**2002.Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. Journal of medicinal chemistry;45(12):2615-23.

9. **Paramashivam SK, Elayaperumal K, bhagavan Natarajan B, devi Ramamoorthy M, Balasubramanian S, Dhiraviam KN**. 2015.In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of small molecules derived from Indigofera aspalathoides Vahl targeting receptor tyrosine kinases. Bioinformation;11(2):73.

Organisation des soins au sein des cliniques d'oncologie durant la période de pandémie au COVID-19 : données et recommandations

Oncologie médicale
Revue de la littérature

Aourra.A[1], Khebri.MK[2] Bouderbala.A[1], Lebaal.K[1]
Service oncologie [1] , LCBM[2]- CLCC- Batna
Correspondance : Mail : abdelfettah.aourra@gmail.com

Résumé:
Le patient atteint de cancer a besoin de soins réguliers, de suivi et parfois même d'intervention médicale ou chirurgicale urgente. Les mesures de prévention prises par les autorités sanitaires ont imposé une nouvelle organisation afin d'assurer la poursuite des traitements anti cancer en même temps que la sécurité du patient et du personnel soignant en réduisant le risque de contamination en lieux de soins, ce qui nécessite une adaptation rapide des services qui prodiguent des soins aux patients atteint de cancer.
***Mots clés** : Cancer, Covid-19, prévention, patients,*

INTRODUCTION

L'humanité connait actuellement une des plus grandes épidémies de son histoire moderne ayant obligé tout les pays du monde à recourir à des mesures drastiques de prévention pour freiner la propagation de ce nouveau virus, ces mesures ont affecté plus particulièrement les malades chroniques ayant besoin de soins et de suivis réguliers.Le patient atteint de cancer n'étant pas épargné par le virus, est également touché par les mesures de prévention d'autant plus que l'immunodépression associée à la néoplasie est un facteur de risque de formes sévères de l'infection au nouveau coronavirus, selon certains auteurs[1,2].

La prise en charge du patient atteint de cancer durant cette pandémie doit répondre à des objectifs thérapeutiques de sa néoplasie, ainsi que la prévention et éventuellement le traitement de l'infection au nouveau coronavirus.

ORGANISATION DES SOINS :

L'organisation des soins au sein d'une clinique d'oncologie ou un hôpital qui prend soins des patients atteints de cancer durant cette période de pandémie au COVID-19 doit répondre à critères de sécurité des patients, du personnel soignant, et doit être conforme aux dernières recommandations scientifiques liées à l'infections au SARS-COV-19[3,4]. Pour cela un comité d'experts doit être installé dans chaque hôpital[4], ce comité est chargé de fournir au personnel médical les dernières mises à jour scientifiques relatives au COVID-19, et prendre les mesures nécessaires pour organiser la prise en charge des patients. Ce comité doit comprendre un pneumophtisiologue, un infectiologue, un radiologue, un pharmacien et le responsable de la prévention des infections nosocomiales[5,6]

Au sein des centres d'oncologie, l'organisation des soins diffère entre les patients qui sont en rémission et suivi pour contrôle périodique, et les patients qui sont sous traitement[3] :

1. Le suivi des patients en rémission, qui se fait habituellement d'une façon périodique peut être fait par les moyens de la télé médecine. Les patients programmés peuvent être contactés par téléphone ou par les médias sociaux pour évaluer la présence de symptômes évocateurs de récidives locale ou métastatiques, ainsi que les signes de l'infection au SARS-COV-2, et profiter pour sensibiliser les patients aux mesures de prévention et expliquer les spécificités des patients atteints de cancer et le risque d'infection tout en étant rassurant envers les patients[2]. Si l'interrogatoire revient en faveur de récidive, une consultation chez le médecin traitant doit être programméesans délai[3].

Si des examens complémentaires sont demandés aux patients, il est préférable de les consulter par le biais des médias sociaux, ou des moyens de télécommunications. Les centres qui ont des plateformes informatiques spécifiques, peuvent créer un outil de télé médecine qui sera dédié aux patients avec consultation directement chez le médecin traitant[3].

2. Pour les patients programmés pour des séances de traitement (chimiothérapie, radiothérapie) il est préférable de les contacter la veille de leur rendez-vous et faire un interrogatoire à la recherche de signes de COVID-19 : fièvre, dyspnée, toux…etc. Si le patient rapporte la présence de ces signes, il est orienté vers le centre de référence de son domicile pour la prise en charge de l'infection COID-19[3]. Des moyens de tri des patients arrivant dans les structures hospitalières avant l'entrée au sein des salles de traitement doivent être mise en place. Dans le centre italien Aviano cancer center, des tentes ont été installées à l'entrée du centre et toute personnes arrivant au centre doit passer par une consultation de tri comportant une évaluation des signes cliniques orientant vers une infection COID- 19 et les cas suspects sont réorientés vers les centre dédiés selon la stratégie nationale de lutte contre le SARS-COV-2. Ces mesures visent à réduire au maximum le risque de

contamination entre des patients sur les lieux de soins, et également la protection du personnel soignant[4]. L'accès aux accompagnateurs doit être réduit à un seul accompagnateur et ce seulement si le patient nécessite vraiment la présence d'une autre personne (patient en bas âge, ou patient qui n'est pas autonome). Les visites doivent être formellement interdites [4].

Au sein du service, des mesures rigoureuses doivent être mises en application afin de limiter le risque de contamination entre les patients[3,4] :

- Port de masque chirurgical obligatoire pour tous les patients
- Port de masque chirurgical obligatoire pour tout le personnel soignant
- Isolement immédiat de tout cas suspect
- Respect d'une distance de 1 mètre entre le patient et son médecin lors de l'interrogatoire
- Désinfection fréquente des mains par des lavages à l'eau savonneuse ou par les solutions hydro alcooliques, surtout entre les examens cliniques des patients
- Interdire les déplacements non nécessaires entre les services et recourir aux moyens techniques

L'ESMO (European Society for Medicaloncology)[4], le NCCN (National compréhensive cancer network)[3]ainsi que la SAOM (SociétéAlgérienne d'Oncologie Médicale) ont établi des recommandations spécifiques quant à l'administration de la chimiothérapie durant cette période :

Les chimiothérapiespar voie intra veineuse peuvent être remplacées par les chimiothérapies orales dans la mesure du possible, les délais entre les cures peuvent être allongés, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoitiquesen prophylaxie primaire.Les protocoles qui ont haute incidence d'aplasie doivent être évités dans la mesure du possible, et remplacés par des protocoles mieux tolérés afin de réduire le risque d'infection sévère au COVID-19 durant la période du nadir de toxicités, pouvant être fatale pour le patient.[3,4]

L'ensemble de ces mesures visent à réduire les déplacements des patients vers les structures hospitalières.

Le traitement chirurgical des cancers ne doit pas être retardé par la pandémie au risque de voir ces maladies progresser sans traitement. Les cancers qui présentent un risque de progression, c'est-à-dire développement de métastases, ou évolution locale qui va rendre la tumeur inopérable et aggraver le pronostic, doivent être traités selon les moyens disponibles, et les chirurgies qui pourraient nécessiter des moyens de réanimation post opératoire doivent être discutés dans la limites des moyens disponibles. Néanmoins, les traitements néo adjuvants permettant de retarder la chirurgie doivent être encouragés, exemple de la radiochimiothérapieconcomitante du cancer du rectum avec application du protocole long, qui retarderait la chirurgie de 03 mois[4]. Un autre cas de figure pour les chirurgies de cancers qui ne peuvent être retardés est la chirurgie des urgences oncologiques, exemple de compression médullaire par métastases osseuses vertébrales, occlusion intestinale sur carcinosepéritonéale ou encore engagement du tronc cérébral secondaire à une tumeur cérébrale…etc.

LA DISTRACTION, UN EFFET A NE PAS NEGLIGER :

D'un autre côté, l'application de toutes ces mesures nécessite des ressources techniques et humaines, pouvant créer un effet de distraction[4]. En fait, le recrutement du personnel pour le dépistage et le tri des patients ou la prise en charge des cas confirmés COVID-19 va altérer les capacités de soins, et retentir sur la qualité de prise en charge des patients. Les activités de routine, tel que les contrôle réguliers, les dépistages, doivent retrouver leur place dans la nouvelle organisation en sorte de ne pas créer un milieu favorable pour la propagation de la pandémie, ce qui nécessite une organisation rigoureuse. Les rendez-vous de traitements suspendus ou prolongés plus que ce qui est recommandé est une autre facette de l'effet distraction créé par la pandémie. La chimiothérpie et la radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante doivent être administrées dans les délais recommandés surtout qu'il s'agit de cas potentiellement curable par ces traitements[3,4].

Les soins palliatifs occupent une place prépondérante dans les stades avancés, et leur négligence à cause de la pandémie peut conduire à des décès prématurés facilement évitables. Les structures d'hospitalisation à domicile qui s'occupaient d'habitude de ces malades étant absorbés par la charge créée par la pandémie, ce genre de soins doit donc continuer à être fourni par le personnel hospitalier, ce qui constitue une charge supplémentaire sur un effectif déjà à court de capacités. L'organisation de ces soins peut être faite par les structures hospitalières qui ne sont pas concernées par la prise en charge des cas COVID-19.

LES REUNIONS DE CONCERTATION PLURI DISCIPLINAIRES (RCP) ET LES ACTIVITES PEDAGOGIQUES :

Les RCP sont indispensables pour une bonne prise en charge des patients atteints de cancer, mais durant cette période marqué par un risque élevé de contamination dans les lieux fermés, ces réunions peuvent présenter un risque de contamination pour le personnel médical spécialisé, donc elles doivent être faite par les moyens de la télé médecine en visio conférence. Evidemment, beaucoup de structures ne peuvent pas assurer une telle logistique, et dans ce cas il est recommandé de limiter le nombre de praticiens présents à un praticien par spécialité.Les visites et les stages pour

étudiants doivent être suspendus, les bibliothèques fermées[4].

ESSAIS CLINIQUES :

Les essais cliniques font partie intégrante de la prise en charge du patient atteint de cancer, et toutes les sociétés savantes recommandent la participation des patients dans les études cliniques[8].

Néanmoins, beaucoup de barrières sont rencontrées pour le recrutement des patients, et cette pandémie vient s'ajouter à ces difficultés.

Les sociétés savantes n'ont pas établi des recommandations concernant la poursuite ou l'interruption des essais cliniques, et ont estimé que cette décision doit se discuter entre le sponsor, les investigateurs, et entre les investigateurs et les patients. Beaucoup d'investigateurs ont intérrompu momentanément le recrutement des patients à cause de la pandémie du COVID-19[5,7].

En revanche il est exigé aux sponsors d'assurer la sécurité des patients participants, et d'établir des procédures claires pour la protection des participants. Des mesures de téléconsultation sont autorisées par la FDA (food and drugs administration) au cours des essais cliniques menés aux USA, ainsi que des programmes de surveillance à distance. Des modifications de protocoles de l'étude peuvent s'avérer nécessaires en vue de l'adapter au nouveau contexte épidémiologique, par exemple évaluation éloignée, visite par télémédecine, délai prolongé des visites. Ces modifications ne sont autorisées qu'après obtention de l'accord des autorités compétentes aux états unis.La FDA recommande également aux investigateurs de rapporter la liste des participants touchés par l'interruption de l'étude, le cas échéant, et les mesures prises pour cet effet.

La question qui reste cependant posée est celle des médicaments ou interventions qui pourraient augmenter le risque de morbi-mortalité liée au COVID-19. Les médicaments avec un risque acru d'immunosuppression ou de lésions pulmonaires médicamenteuses sont théoriquement associés à un risque élevé d'infections sévères au COVID-1.

La balance bénéfice-risque devrait être réévaluée dans ces études et leur suspension doit être plutôt envisagée[7].

CONCLUSION :

L'organisation des soins des patients atteints de cancer durant la période de pandémie au COVID-19 ne doit pas retarder leur prise en charge ou les mettre en danger de contamination, encore moins altérer la qualité des soins fournis, et les normes établies avant la période d'épidémie doivent continuer à être respectées avec quelques spécificités imposées par le contexte épidémiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Hanping W, Li Z.**2020. Risk of COVID-19 for patients with cancer The Lancet Oncology Volume P181, Avr

2. **William.K.OH**2020. COVID-19 infection in cancer patients: early observations and unanswered question. ANNALS OF ONCOLOGY Volume 31 P838-839 Mars

3. **Pelin C, Timothy K, Alison F, Asmita M, Lawrence S, James B, Rafael F, Hope U, Dori K, Kim S, Matthew L, Catherine L. 2020.**Safety at the Time of the COVID-19 Pandemic: How to Keep our Oncology Patients and Healthcare Workers Safe. Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 18 Issue 5 May

4. **Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M, Puglisi F, Helleday T**. 2020. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect Annals of oncology, volume 31 P 553-555 March

5. **Kamal S S, Begoña de LH, Javier de C, Ramachandran V, Martine P, Gopalakrishnan S, Monika L, Sanjeev V, Manuela L, Philippe A, Giuseppe C. 2020.** Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research The Lancet Hematology Volume 7, 432-435 June

6. **Yulei He, Zhi L, Daolin T, Yang Y, Tianyou W, Minghua Y.** 2020. Strategic plan for management of COVID-19 in paediatrichaematology and oncology departments. The Lancet Hematology Volume 7 P360-361 May

Bruno H R, Indiara A, Lívia B, Nathália M, Barreto PB, Gary J D.2020. Recommendations from national regulatory agencies for ongoing cancer trials during the COVID-19 pandemic. The Lancet Oncology Volume 21 P624-627 May 2020

COVID 19 et cancers digestifs : quelles recommandations ?

Chirurgie
Revue de littérature

M. BRAHIMI MOURAD, M. ABID
SERVICE DE CHIRURGIE ONCOLOGIQUE CLCC- BATNA- ALGERIE
Email : mouradbrahimi350@ymail.com

Résumé :
L'infection actuelle par le Coronarovirus SARS-CoV-2 (COVID-19) est une situation épidémique exceptionnelle qui nécessite une réflexion sur la pratique de l'oncologie digestive et qui suscite de nombreuses questions.Les données de la littérature suggèrent que l'infection à Coronavirus est grave chez les sujets atteints de cancer avec un risque de forme grave 5 fois plus élevé que celui de la population sans cancer et un risque de décès multiplié par 8. De plus, le risque d'infection serait 3 fois plus important en cas de cancer. Beaucoup d'interrogations demeurent donc à ce jour sur le niveau de risque et la gravité de COVID-19 chez les patients ayant un cancer évolutif, notamment ceux en cours de traitement de leur maladie tumorale et chez lespatients, récemment opérés d'un cancer localisé plus ou moins sous traitement adjuvant
Mots clés *: Coronavirus,COVID-19 ,cancers digestifs*

Introduction :

Avant l'apparition de ce nouveau coronavirus, COVID-19, il a été rapporté concernant le virus de la grippe saisonnière un risque de détresse respiratoire et de décès bien plus important chez les patients atteints de cancer par rapport au reste de la population [1]. S'agissant du COVID-19, le taux de mortalité serait inférieur à 2 % d'après les données initiales chinoises, mais avec une grande hétérogénéité [2]. En effet, une mortalité supérieure a été enregistrée chez les patients les plus âgés et/ou avec comorbidités [3]. Des données spécifiques aux patients atteints de cancer sont disponibles sur la base de l'expérience chinoise récente [4]. Dans cette étude, le taux d'infection au COVID-19 semblait plus important chez des patients atteints de cancer que dans la population globale (1 % vs 0,29 %). Spécifiquement, parmi les patients infectés, le risque de faire des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation était plus élevé chez les patients atteints de cancers que chez des patients non atteints de cancers (39 % vs 8 %, p = 0,0003). Sur le plan pronostic, un antécédent de
Chimiothérapie ou de chirurgie dans les mois qui précédent l'infection était un facteur pronostique important de développer des complications respiratoires sévères (OR = 5,34, p = 0,0026). De même, les patients atteints de cancer présentaient une vitesse de détérioration respiratoire plus rapide de 13 versus 43 jours (HR = 3,56, IC 95 % [1,65–7,69]). Il est vrai que cette étude porte sur un nombre peu important de patients et que beaucoup de critiques scientifiques peuvent être faites

Stratégie globale pour la pratique de la chirurgie viscérale en situation d'épidémie deCOVID-19

Selon les recommandations des sociétés savantes [5] la situation est simple pour les cas urgents (pathologies infectieuses, ischémiques, occlusives, traumatiques) qui doivent être traités sans délais. Les pathologies qui ne peuvent être différées de plus d'un mois doivent aussi être prises en charges, si possible par laparoscopie, afin de minimiser l'impact postopératoire sur la fonction respiratoire. Dans tous les cas, il faudra considérer que le patient est possiblement infecté et de fait, prévenir les infections croisées. Il est recommandé de ne pas réaliser de chirurgie élective pour une pathologie bénigne car cette chirurgie pourra être réalisée sans en affecter le résultat lorsque l'épidémie sera jugulée. Il est important d'informer le patient et sa famille des raisons médicales qui nous font retarder l'intervention à savoir un intérêt collectif (libérer des lits d'hospitalisation conventionnelle et de réanimation, épargner le personnel soignant. . .) et un intérêt individuel (éviter une infection respiratoire plus grave après chirurgie. Un cas particulier est celui du patient infecté ou suspect d'infection par le COVID-19 qui présenterait une pathologie chirurgicale urgente devant être opérée. Dans cette situation, deux paramètres doivent être pris en considération :la protection du personnel soignant et la minimisation de l'impact respiratoire de l'intervention. Une communication large doit être la règle avec l'équipe du bloc opératoire, le département d'anesthésie et d'autres services connexes, et l'opération doit être réalisée sous une protection stricte. Lasalle d'intervention sera, si cela est possible, en dépression afin d'éviter la diffusion et la contamination des personnels et des surfaces en dehors de la salle. Le choix de la voie

d'abord devra être discuté au cas par cas avec nous collaborateurs réanimateurs-anesthésistes : la laparoscopie étant à privilégier si la pathologie causale le permet et si l'état cardio respiratoire est stable ; dans les autres cas, une laparotomie reste indiquée.

Précautions en cas de chirurgie mini-invasive

La chirurgie digestive par voie laparoscopique a de nombreux avantages concernant essentiellement l'impact sur la fonction respiratoire et la durée d'hospitalisation [5]. Il faut, toutefois, être très prudent lorsde sa réalisation, car il existe un risque d'exposition professionnelle et une infection du personnel présent. Le risqueprincipal réside dans la présence d'agent pathogène dans lepneumopéritoine, cette présence étant favorisée par la dissection. L'aérosol libéré dans la salle pendant l'intervention (fuites) ou en fin d'intervention (exsufflation), pouvantcontaminer par voie aérienne le personnel présent mais également contaminer le mobilier et toutes les surfaces de lasalle d'intervention. Il est recommandé si l'on retient la voie d'abord laparoscopique de :

- Vérifier tous les instruments et le bon fonctionnement dusystème d'aspiration dont l'utilisation doit être systématique, et ce, avant l'incision via une chek liste ;
- Créer des orifices appropriés pour l'introduction des trocarts sans fuite et utiliser si ils sont disponibles destrocarts à ballonnet ;
- Il est interdit de créer une fuite en cas de présence defumée gênant l'intervention mais d'aspirer ces fumées àl'aide de l'aspirateur ;
- Aspirer la totalité du pneumopéritoine avant de réaliserune incision auxiliaire et lors de la fin de l'interventionavant le retrait des trocarts.En cas de doute ou de manque d'expérience en laparoscopie, une laparotomie devra être privilégiée.

Adaptation de la période postopératoire

Après toute intervention chirurgicale, le personnel médical, paramédical et de nettoyage doivent prendre des mesuresde protection draconiennes en accord avec les recommandations de Comité de lutte contre lesinfections nosocomiales[5],.En postopératoire,ilsemble souhaitable que les secteurs d'hospitalisation postopératoires soientaménagés en chambres individuelles pendant la période épidémique afin de limiter les infections croisées avec d'autrespatients ou membres de la famille. Les chambres individuelles facilitent également la gestion de l'isolement sicelui-ci s'avérait nécessaire.

Stratégie pour la pratique de la chirurgie digestive oncologique en situation d'épidémie de COVID-19.

Le patient cancéreux est unpatient fragile souvent dénutri avec un système immunitairecompromis par le cancer mais également par les traitements ; il semble exister une augmentation des SDRA graveschez ces patients[5]. Il existe des points communs à la prise en charge despatients cancéreux :

- lutter contre la dénutrition en favorisant une alimentationéquilibrée, en apportant des compléments alimentairesou par la mise en place d'une alimentation entérale parsonde d'alimentation ;
- Eviter une altération importante du système immunitairepar des traitements agressifs ;
- Eviter les hospitalisations, les visites, les séjours àl'hôpital qui favoriseraient la contamination par le virus ;
- Privilégier une séquence thérapeutique qui n'impose pasun *timing* chirurgical strict qui ne pourra peut-être pasêtre réalisé ;
- Discuter des prises en charge en réunion multidisciplinaire afin de définir le plan de soins personnalisé leplus adapté au patient et à la période d'épidémie. Ces réunions devront se faire de façon virtuelle (RCP virtuelle) ou en petit comité (pratique de segmentation des équipes), afin d'éviter la propagation du virus parmi les différentes équipes médicales ;
- Une aide psychologique devra être proposée aux patients qui doivent faire face à la gestion du cancer et à la gestion de l'épidémie

Spécificité de la prise en charge par type de cancers :

Deux points sont essentiels dans notre réflexion de stratégiede prise en charge :

Quels sont les risques opératoires connus et les surrisquesd'infections respiratoires ? Les dernières données derecherche montrent que les patients atteints de tumeurssont plus susceptibles d'être infectés par de nouveauxcoronavirus en raison du statut immuno-déficient systémique causé par la maladie tumorale, les traitementsoncologiques (radiothérapie, chimiothérapie) et la chirurgie. Les patients opérés ou traités par chimiothérapiedans le mois précédant l'infection avaient une formegrave dans 75 % des cas, représentant un risque relatif en analyse multivariée de 5,34 (IC95 % 1,80—16, 18, p= 0,0026) [1]. Dans ce sens, l'exposition des patients à un sur risque de morbi-mortalité postopératoire doit être prise en compte et incluse dans le choix de la stratégieretenue

Quel serait l'impact oncologique d'un délai d'attente prolongé (6 à 12 semaines), lié à

l'épidémie ? En effet, le délai de prise en charge chirurgicale est souvent considérécomme une mesure de la qualité des soins. Cependant, même si le temps d'attente est dans la majorité descas dû à la surcharge des programmes opératoires, il aété démontré que ce temps peut permettre égalementde sélectionner les meilleurs candidats « chirurgicaux (résécables) et de les préparer à l'intervention (pré-habilitation, gestion de l'anémie éventuelle, nutritionpréopératoire). Dans la situation actuelle, et au regarddes risques encourus, il est essentiel de se questionnersur l'impact oncologique de ce délai « imposé » par lasituation sanitaire

Cancers colorectaux et covid 1 9 :

En chirurgie colorectale, la mortalité et la morbidité post-opératoires sont évaluées respectivement à 3,4 % et 35 %dans l'étude de l'Académie Française de Chirurgie [6]. Cette étude prospective a inclus 1421 malades et la mortalité à trois mois était de 6,3 %.Quatre facteurs de risque de mortalité, accessibles avant l'intervention, ont été isolés : le caractère urgent de la chirurgie (risque relatif 4,42), les antécédents neurologiques (risque relatif 3,85), la perte de poids supérieure à 10 %du poids initial (risque relatif 3,42) et l'âge supérieur à70 ans (risque relatif 2,16). Cette étude a démontré que plus le nombre de facteurs de risque de mortalité est élevé, plus le taux de mortalité est élevé. Pour la chirurgie du rectum, c'est la fistule anastomotique qui est la complication la plus redoutée, avec une fréquence de 15 à26 % (Greccar 5) et une mortalité associée comprise entre6 et 39 % [7].

Impact oncologique du délai d'attente :

Cet impact a été peu mesuré en chirurgie colique. Pour les formes avancées du cancer rectal, un traitement néo adjuvant est nécessaire avec un délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie de 8 semaines, pouvant être porté à 12 semaines sans conséquences néfastes (Greccar 6)[8]. Ce ne sera donc pas les patients en début ou en cours de traitement qui nous poserons problème mais les patients ayant déjà terminé ce traitement et dont la chirurgie était déjà planifiée.

- Pour les lésions précancéreuses et les cancers de bon pronostic (T1-2, N0), il est souhaitable de retarder la prise en charge chirurgicale de manière appropriée à la situation de l'épidémie.
- Pour les lésions coliques avancées, il sembleprudent de recommander une chimiothérapie néo adjuvante et d'attendre la fin du pic de l'épidémiepour proposer une chirurgie radicale. Il faudradiscuter ces situations au cas par cas afin deprendre en considération le risque oncologique,le risque d'évolution vers l'occlusion ainsi que lerisque d'immunodépression induite qui pourrait êtreextrêmement délétère.
- Pour les cancers T3-4 et/ou N+, uneradiochimiothérapie est indiquée, une radiothérapiecourte devra être discutée (suivie d'une périoded'attente) afin de réduire le temps d'expositionà l'hôpital et d'éviter les infections. Unechimiothérapie d'induction pourra égalementêtre discutée au cas par cas.
- Pour les cancers en occlusion, une stomie seraréalisée suivie d'une chimiothérapie. Une attentionparticulière sera donnée lors des soins de stomie(geste contaminant) afin d'éviter l'infection chez lepersonnel soignant.

Pour les cancers, en fin de traitement dontl'intervention doit être planifiée, la stratégie devraêtre adaptée à la durée de l'épisode épidémique, du pic de celle-ci et des ressources médicalesdisponibles. Dans certains cas, une chimiothérapied'attente pourra être proposée [9].

Spécificité de la prise en charge des cancers du pancréas

Malgré les efforts cumulés sur le plan chirurgical, anesthésiologique et réanimatoire, et des mesures d'optimisation périopératoire (réhabilitation améliorée, préhabilitation),les taux de morbi-mortalité de la duodénopancréatectomiecéphalique restent élevés. En effet, la dernière revue des données du PMSI en France estime le taux de mortalité à 8,2 % [10]. Les taux de complications globales et sévères sont respectivement de 75 % et 30 %, avec par ordre de fréquence les complications spécifiques (fistule pancréatique ,hémorragie) et les complications infectieuses [11].

Après splénopancréatectomie gauche, bien que les taux de mortalité soient plus limités (3 %), le taux de complications sévères est de l'ordre de 25 %.

Impact oncologique du délai d'attente :

Deux études de cohortes rétrospectives des données du registre national nord-américain [12,13] ont évalué l'impact du délai d'attente avant pancréatectomie pour cancer. Mirkin et al. [12] ont suggéré que la survie à long terme n'était pas affectée par le délai d'attente. Dans l'étude publiée par Swords et al. [13], le délai d'accès à la chirurgie était court (1—14 jours) pour 34,4 % des patients, moyen (15—42 jours)pour 51,6 % des patients, et long (43—120 jours) pour 14 %des patients. Les taux de mortalité étaient plus faibles pourles patients dont le temps d'attente était moyen (rapportde risque de 0,94 ; IC à 95 %, 0,90 à 0,97) et long (rapportde risque de 0,91 ; IC à 95 %, 0,86 à 0,96). Il n'y avait pasde différences en taux d'envahissement ganglionnaire, denon résécabilité locorégionale, de découverte d'extension métastatique à l'exploration et, ni de marges positives. Lamortalité à 90 jours était plus faible dans le groupe ayant untemps d'attente moyen

(rapport de cotes 0,75 ; IC à 95 %,0,65 à 0,85) et dans le groupe ayant un temps d'attente long(rapport de cotes 0,72 ; IC à 95 %, 0,60 à 0,88).**Synthèse** En l'absence de la preuve histologique :pour les tumeurs péri-ampullaires, il sera proposé de reporter la prise en charge chirurgicale, au regard des risques opératoires, au décours de l'épidémie, pour les lésions corpo-réo-caudales, selon les possibilités d'accès opératoires et l'évolution de l'épidémie, l'intervention pourrait être proposée chez les patients à faible risque opératoire, mais devrait être reportée dans le cas contraire .En cas de disponibilité de preuve histologique en faveur d'un adénocarcinome pancréatique :une chimiothérapie d'attente pourrait être proposée pour les lésions céphaliques. Il faudra discuter ces situations au cas par cas afin de prendre en considération le risque oncologique ainsi que le risque d'immunodépression induite qui pourrait être extrêmement délétère (drainage biliaire et dénutrition en particulier),pour les lésions nécessitant une spléno-pancréatectomie gauche, l'intervention pourrait être proposée chez les patients à faible risque opératoire (comorbidités, état nutritionnel), mais devrait être reportée dans le cas contraire, avec possible chimiothérapie d'attente. Il faudra discuter ces situations au cas par cas afin de prendre en considération le risque oncologique ainsi que le risque d'immunodépression induite qui pourrait être extrêmement délétère.

Spécificité de la prise en charge des cancers oesogastriques *:*

La chirurgie des cancers oesogastriques reste une chirurgie à haut risque de complications. En effet, les taux de complications majeures après oesophagectomiepolairesupérieure sont élevés, entre 36 et 64 % dans l'étude MIRO,avec des taux de complications respiratoires majeures entre18 et 30 % [14]. Après gastrectomie totale, les taux de complications majeures, certes moins élevés sont de l'ordre de 10 à 15 %, dominées par les complications respiratoires et septiques [15,16]

.***Impact oncologique du délai d'attente*** Les cancers oesogastriques localisés, progressent généralement relativement lentement (quel que soit le sous type histologique) et le délai moyen de progression d'un stade localisé à un stade localement évolué ou métastatique est de 34 à 44 mois, au regard des données de la littérature asiatique. Par ailleurs, le temps de doublement d'un cancer gastrique localement avancé est de 6,2 mois.

[17,18].L'épidémiologie des cancers oesogastriques en France et en Europe étant différente, ces données doivent être analysées avec un certain recul clinique. Les tumeurs, diagnostiquées à un stade précoce, représentent moins de 5 % des patients opérés et pour qu'un cancer de l'œsophage soit symptomatique, 80 % de la lumière doit être fonctionnellement obturée.**Synthèse** Au regard de ces éléments et des stratégies actuelles de traitements préopératoires (chimiothérapie néo adjuvante (FLOT en particulier),radiochimiothérapie néo adjuvante) excepté pour les formes superficielles, les gestes de gastrectomie ou d'oesophagectomie doivent être reportés, avec discussion de la poursuite du traitement préopératoire si celui-ci se termine au cours de l'épidémie (chimiothérapie d'entretien dont les modalités doivent être discutées en RCP et adaptées au cas par cas, en prenant en considération le risque non négligeable d'immunosuppression chimio-induite). Pour les cancers justifiant d'une gastrectomie partielle, en raison du risque de complications plus limitées, l'intervention pourrait être proposée chez les patients à faible risque opératoire, mais devrait être reportée dans le cas contraire.**Spécificité de la prise en charge tumeurs primitives du foie** Les risques de complications postopératoires doivent êtreestimés selon la nature du foie sous-jacent (cirrhose,stéatose) et le geste chirurgical programmé (hépatectomie mineure ou majeure, segments/secteurs hépatiquesconcernés). Les taux de complications globales sont de 15 %et 45 % après hépatectomie mineure et majeure, respectivement et de 4 et 20 % pour les complications sévères[19]. Sur foie cirrhotique, la dernière étude rétrospectivede l'AFC a permis de documenter des taux de complicationsglobales et sévères de 44 % et 11 % respectivement [20].***Impact oncologique du délai d'attente***Pour le carcinome hépatocellulaire, le risque de progression tumoral, menant à une situation de non résécabilitéest limité, ne mettant pas en danger la vie à court terme.An et al. ont analysé rétrospectivement les données de175 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire sansaucun traitement. Le temps de doublement du volumetumoral médian était de 85,7 jours et avec une extrêmesupérieure à 851,2 jours [21]. Peu de données similaires sontdisponibles pour le cholangiocarcinome intrahépatique.

Bibliographie :

1. **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al**. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.
2. **Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, ZalmanoviciTrestioreanu A, Leibovici L, et al**. 2018. Influenza vaccines in

immunosuppressed adults with cancer. Cochrane Database Syst Rev;2. CD008983

3. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.** 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. http://dx.doi. org/10.1056/NEJMoa2002032.

4. **Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al**. 2020. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol ;21:335–7.

5. **Tuech J-J, et al**. 2020. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic.Journal of Visceral Surgery.

6. **Alves A, Panis Y, Mathieu P, et al**. 2005. Postoperative mortalityand morbidity in French patients undergoing colorectal sur-gery: results of a prospective multicenter study. Arch Surg2005;140(3):278—83 [discussion 84]

7. **Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL, et a**l. 2017. To drain ornot to drain infraperitoneal anastomosis after rectal exci-sion for cancer: the GRECCAR 5 randomized trial. Ann Surg;265(3):474—80

8. **Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al**. 2016. Effect of Interval (7 or11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Sur-gery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: AMulticenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). J ClinOncol;34(31):3773—80.

9. **Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, Sao JuliaoGP, Gama-Rodrigues J.** 2009. Increasing the rates of completeresponse to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rec-tal cancer: results of a prospective study using additionalchemotherapy during the resting period. Dis Colon Rectum;52(12):1927—34

10. **El Amrani M, Lenne X, Clement G, et al.** 2019. Specificity of procedure volume and its association with postoperative mor-tality in digestive cancer surgery: a nationwide study of225,752 patients. Ann Surg;270(5):775—82

11. **Schwarz L, Bruno M, Parker NH, et al**. 2015. Active surveillancefor adverse events within 90 days: the standard for repor-ting surgical outcomes after pancreatectomy. Ann Surg Oncol;22(11):3522—9

12. **Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J.** 2018. Time to surgery: a misguidedquality metric in early stage pancreatic cancer. J GastrointestSurg;22(8):1365—75

13. **Swords DS, Zhang C, Presson AP, Firpo MA, Mulvihill SJ, Scaife CL. 2018.** Association of time-to-surgery with outcomes in clinicalstage I—II pancreatic adenocarcinoma treated with upfront sur-gery. Surgery;163(4):753—60

14. **Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al.** 2019. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus OpenEsophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysisof a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III ControlledTrial: The MIRO Trial. Ann Surg

15. **Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Drebin JA, Fraker DL, Kara-kousis GC.** 2014.Morbidity and mortality after total gastrectomyfor gastric malignancy using the American College of SurgeonsNational Surgical Quality Improvement Program database. Sur-gery;156(2):298—304

16. **Wang WJ, Li R, Guo CA, et al.** 2019. Systematic assessment ofcomplications after robotic-assisted total versus distal gastrec-tomy for advanced gastric cancer: a retrospective propensityscore-matched study using Clavien-Dindo classification. Int J Surg;71:140—8.

17. **Fujiya K, Irino T, Furukawa K, et al**. 2019. Safety of prolonged wait time for gastrectomy in clinical stage I gastric cancer.EurJSurgOncol;45(10):1964—8.

18. **Oh SY, Lee JH, Lee HJ, et al**. 2019. Natural history of gastric can-cer: observational study of gastric cancer patients not treatedduring follow-up. Ann SurgOncol;26(9):2905—11.

19. **Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B.** 2018. Difficulty of laparo-scopic liver resection: proposal for a new classification. AnnSurg ;267(1):13—7.

20. **Hobeika C, Fuks D, Cauchy F, et al**. 2020. Impact of cirrhosis inpatients undergoing laparoscopic liver resection in a nation-wide multicentre survey. Br J Surg;107(3):268—77.

21. **An C, Choi YA, Choi D, et al**. 2015. Growth rate of early-stage hepato-cellular carcinoma in patients with chronic liver disease.ClinMolHepatol;21(3):279—86.

Troubles neurologiques : les mauvaises surprises liées au COVID-19 « Revue de la littérature »

Anesthésie-Réanimation

M. LAHMAR
Service d'Anesthésie-Réanimation, CLCC Batna (Algérie)
mouradlahmar.clcc@gmail.com

Résumé

*L'atteinte directe du système nerveux par le coronavirus ne semble pas au premier plan, mais un potentiel neuro-invasif existe. La symptomatologie neurologique à type de céphalées et d'anosmie a été décrite. Cependant, plusieurs autres complications d'ordre neurologique ont été observées en Chine, et aux Etats Unis. Ces complications neurologiques sont graves et peuvent engager le pronostic vital de**s** patientsvictimes d'une infection àSARS-CoV-2. La complication neurologique la plus redoutable est l'encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë. On note aussi, des cas de polyradiculonévrites et de myélites.*

Mots clés :*SARS-CoV-2, COVID-19,système nerveux,* signes neurologiques, complications neurologiques.

Introduction

Le virus SARS-CoV-2, responsable du COVID-19, appartient à la famille des *coronaviridae*. Il provoque une symptomatologie respiratoire allant du simple rhume à des maladies plus graves tel que le syndrome de détresse respiratoire aigüe.Les signes courants de l'infection sont : la fièvre, la toux, l'essoufflement et les difficultés respiratoires **[1].**Plusieurs études récentes ont révélé que les patients atteints de Covid-19 ont présenté des manifestations neurologiques allant de la simple céphalée à l'encéphalite hémorragique **[2,3].**

Le coronavirus atteint le système nerveux ?

Outre le virus SARS-CoV-2, des cas d'atteintes neurologiques par d'autres coronavirus (paralysie flasque, encéphalite) sont connus, c'est pourquoi des atteintes neurologiques sont attendues avec le SARS-CoV-2, du fait que sa séquence génétique similaire à celle du SARS-CoV (épidémies de 2002 et 2003) **[4].** Afin d'infecter les cellules, le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs membranaires ACE2 (AngiotensinConverting Enzyme 2) présents au niveau de l'endothélium pulmonaire et vasculaire mais également au niveau neuronal,**[5].** L'invasion du système nerveux central a pu être démontrée chez le rongeur après inoculation du CoV-OC43 dans la muqueuse nasale. Le même coronavirus (CoV-OC43) a été retrouvé dans des cerveaux des patients atteints de sclérose en plaques, cependant ces données restent controversées **[6].**

Jusqu'à maintenan~~t~~, des cas d'atteintes neurologiques directes par le SARS-CoV-2 ont été constatés **[7]**. L'aggravation des signes respiratoires observée chez des patients sans comorbidités pourrait être expliquée par une atteinte des centres cardiorespiratoires, notamment les noyaux ambigu et solitaire. Par ailleurs, l'anosmie ou la perte de l'odorat (atteinte du bulbe olfactif qui fait partie du système nerveux) est un symptôme rapporté aussi chez les patients SARS-CoV-28 tout comme dans

le SARS-CoV2 **[8]**. Des atteintes neurologiques dysimmunitaires post-virales de type Syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou encéphalomyélite aiguë disséminée ont été rapportées suite à une infection par d'autres coronavirus. Pour le COVID-19, l'absence de SARS-CoV2 dans le LCR, semblent évoquer des atteintes en lien avec le sepsis, les décharges cytokiniques ou la sédation prolongée et non une atteinte directe du système nerveux par le virus **[9]**. Dans les cas de COVID 19 présentant une atteinte neurologique, une analyse du liquide céphalo-rachidien incluant une PCR pour le SARS-CoV-2 paraît indispensable pour faire la différence entre une infection virale directe et une réaction auto-immune secondaire **[10].**

Signes neurologiques rapportés dans l'infection liée à SARS-CoV-2

Plusieurs travaux incluant des séries de patients atteints par le SARS-CoV-2 rapportent comme signes évocateurs d'une atteinte centrale les céphalées et les vertiges. Le syndrome confusionnel (désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire et de l'attention, incohérence, trouble de la vigilance, comportements anormaux de type déambulation, prostration, agitation) a été observé surtout dans les formes sévères **[11].**

Il est à noter que les chercheurs restent ~~flous~~ prudents concernant le syndrome confusionnel. Le Conseil français professionnel de gériatrie et la Société française de gériatrie et de gérontologie considèrent qu'il s'agit d'un symptôme atypique de SARS-CoV-2 chez les sujets âgés.

Par ailleurs, la symptomatologie neurologique n'exprime pas forcément une atteinte cérébrale due au SARS-CoV-2 notamment pour les cas graves de

réanimation, en effet aucune étude n'a rapportée suffisamment de données permettant de distinguer les symptômes neurologiques résultants des complications de l'infection par le SARS-Cov-2 : une fièvre, une déshydratation, une acidose métabolique, une hypoxémie et/ou hypercapnie peuvent être responsables de céphalées ou de vertiges, voire d'un syndrome confusionnel chez les personnes âgées ou les patients polypathologiques.
Seule la mise en évidence du SARS-CoV-2 au niveau central (liquide céphalorachidien, parenchyme cérébral) associée à des anomalies cérébrales compatibles avec une atteinte infectieuse permettrait d'affirmer une atteinte cérébrale directe par le SARS-CoV-2**[12].**

Encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë
Un premier cas de lésions cérébrales dues au Covid-19 a été diagnostiqué par le département de radiologie, au Henry Ford Health System de Detroit, aux Etats-Unis. L'étude publiée le 1er avril 2020 dans la Revue Radiology décrit le cas d'une patiente âgée de 60 ans testée positive au Covid-19 qui présente une encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë, soit une maladie neurologique rare caractérisée par l'apparition de convulsions et d'un état altéré de conscience **[13].** Arrivée aux urgences avec une altération de l'état de conscience après trois jours de fièvre avec toux et myalgies, la patiente a bénéficié d'un scanner et d'une l'IRM pour établir un diagnostic. Les signes radiologiques étaient typiques de l'encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë, montrant des lésions thalamiques bilatérales et d'autres lésions multifocales symétriques dans la matière blanche et grise, avec des hémorragies et un rehaussement de contraste sans démyélinisation (**Fig.1**). Le signalement de ce cas est important car l'altération de la conscience est fréquente chez les patients Covid-19 qui sont en détresse respiratoire aiguë et elle est souvent attribuée à l'hypoxie ou à une défaillance multiviscérale**[14].** L'IRM cérébrale doit donc être envisagée pour les patients Covid-19 afin de rechercher des lésions cérébrales**.**

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)
Il s'agit d'une paralysie flasque ascendante, le SGB fait partie des polyradiculonévrites. Le premier cas du SGB associé au Covid-19, a été décrit en Chine par l'équipe de Hua Zhao. Il s'agit d'une femme de 61 ans qui a tout d'abord présenté des signes de SGB (faiblesse des jambes et grande fatigue) et une diminution des lymphocytes et des plaquettes. Elle était revenue cinq jours plus tôt de Wuhan. L'examen de conduction nerveuse a permis de confirmer la neuropathie démyélinisante (auto-immune) du SGB. Huit jours après, la patiente a développé une maladie Covid-19 (fièvre, toux et signes radiologiques typiques des poumons). Il reste à savoir si la relation est causale **[1].**

Myélite
Une équipe de Wuhan rapporte le cas d'une myélite aiguë chez un patient de 66 ans infecté par le SARS-CoV-2. Le patient a présenté une paralysie flasque brutale des membres inférieurs et une incontinence urinaire et anale et le diagnostic de myélite aiguë post-infectieuse a été retenu après élimination d'un SGB. Suite au traitement combinant du ganciclovir, du lopinavir/ritonavir, de la moxifloxacine, des corticoides, des immunoglobulines humaines et de la vitamine B12 (mécobalamine), la paralysie des membres inférieurs s'est améliorée et le patient a pu être transféré vers un centre de rééducation **[15].**

Méningo-encéphalite
Au mois d'avril 2020, aux Etats unis, des médecins ont rapporté le cas d'une patiente de 41 ans prise en charge pour un tableau de méningo-encéphalite, la patiente présentait un syndrome méningé associé à des crises convulsives, des céphalées et de la fièvre .Le liquide céphalorachidien lymphocytaire. Devant l'installation d'une désorientation avec hallucinations et la persistance de la fièvre sous antibiothérapie et traitement antiviral, une infection par le SARS-CoV-2 a été recherchée malgré l'absence de de symptôme respiratoire et d'anomalies à la tomodensitométrie thoracique. Le test est revenu positif. Le virus n'a pu être recherché dans le liquide céphalorachidien. Il a été observé une nette amélioration clinique chez la patiente traitée par hydroxychloroquine. Ce tableau pourrait soit correspondre à une authentique méningo-encéphalite à SARS-CoV-2, soit à une encéphalite post-infectieuse **[16].**

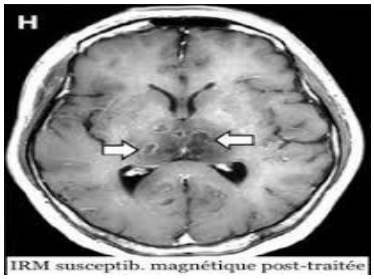


Figure.1 *:*
lésions thalamiques bilatérales liée au covid-19

Conclusion
L'atteinte neurologique directe lors de COVID-19 semble peu fréquente, tandis que le potentiel neuro-invasif du virus est encore mal compris. Cependant des phénomènes dysimmunitaires ou para-infectieux sont clairement décrits. Par ailleurs, le

rattachement direct des complications neurologiques graves à l'infection par le SARS-CoV- 2 reste à l'heure actuelle controversé et devra être prouvé.

Bibliographie :

1. **Traoré A, Pot C., Bonvina H., Wicki B.,Alvarez V**. 2020.Rev Med Suisse ; 16 : 947-9

2. **Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT**. 2015.A rare cause of acute flaccidparalysis: Humancoronaviruses. J PediatNeurosci 2015;10(3):280–1. 2 Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Humancoronavirus OC43 associatedwith fatal encephalitis. N Engl J Med 2016 ;375(5) :497–8.

3. **Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H**. 2020.Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and ProposedNeurotropicMechanisms. ACS ChemNeurosci ; p :0–3.

4. **Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al**. 2019.Humancoronaviruses and otherrespiratoryviruses: Underestimatedopportunisticpathogens of the central nervous system? Viruses ;12(1) :1–28.

5. **Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL.** 2001.Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. Acta Neuropathol, 101(6) :601–4.

6. **Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.**2020.The neuroinvasivepotential of SARS-CoV2 maybeat least partiallyresponsible for the respiratoryfailure of COVID-19 patients. J Med Virol ; (February) :24–7.

7. **Hopkins C, Kumar N.** 2020.Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. ENTUK. 2020;1–2. Accessible à : https://www.entuk.org/sites/default/ files/files/Loss of sense of smell as marker of COVID.

8. **Suzuki M, Saito K, Min WP, et al**. 2007.Identification of viruses in patients withpostviralolfactorydysfunction. Laryngoscope ;117(2) :272–7.

9. **Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S**. 2020. Acute myelitisafter SARSCoV-2 infection: a case report. MedRxiv ;.16.20035105.

10. **Helms J, Kremer S, Merdji H, et al.**2020.NeurologicFeatures in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med ;April :1–2.

11. **Helms J.Kremer S.Merdji H**. 2020.NeurologicFeatures in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med

12. **Pouga L**.2020.Infection par le SARS-CoV-2 : attention aux signes neurologiques !;Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Necker, AP-HP.Avr.

.

13. **Filatov A., Sharma P., Hindi F. et coll**. 2020.« Neurological complications of coronavirus (COVID-19) : encephalopathy », Cureus, vol. 12, n° 3, e7352. DOI 10.7759/cureus.7352.

14. **Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et coll**., 2020.« COVID-19-associated Acute HemorragicNecrotizingEncephalopathy: CT and MRI Features », Radiology, 31 mars , publication en ligne.

15. **Zhao H. et a**l. 2020.he Lancet Neurology, 10.1016/S1474-4422(20)30109-5,

Duong L, Xu P, Liu A. 2020.Meningoencephalitiswithoutrespiratoryfailure in a youngfemale patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April. BrainBehav Immun 17 avr 2020. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120305092

Prise en charge au bloc opératoire d'un malade suspect ou confirmé COVID-19.

Neuro-chirurgie

Revue de la littérature

I. M.Zitouni[1], Benharra A[2], AbdelhakRhaskaliA.[3], Hamza MebarkiaH.[3], Amar Sakhri A.[4], Tarek Ammari T.[5], Adel Bouziane A.[6].Neurochirurgie EPH ARRIS[1]Microbiologie LCBM CLCC BATNA[2] Anesthésie Réanimation EPH ARRIS[4] Chirurgie viscérale EPH[n]KAIS[5] Chirurgie pédiatrique EPH ARRIS[5]Chirurgie orthopédique EPH ARRIS[6]

Ibr.zitouni@gmail.com

Résumé :

La prise en charge des patients suspects ou confirmés COVID-19, au bloc opératoire nécessite une organisation particulière permettant ainsi la protection du personnel soignant, et éviter ainsi la propagation du virus, cette procédure commence depuis l'accueil du patient jusqu'à la sa sortie de la salle opératoire, ainsi que le traitement du linge des instruments et des déchets émanant de l'intervention chirurgicale.

Mots clés :*Bloc, opératoire, chirurgie, COVID-19, virus, intervention, personnel soignant, EPI.*

I- Introduction :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-2019) est causée par un nouveau coronavirus appelé syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) et a été identifié comme pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars 2020 [1]. Au 12 avril 2020, plus de 1,8 million de personnes ont été confirmées infectées et testées positives pour COVID-19, avec plus de 114 000 décès dans le monde [2]. Depuis la découverte du premier cas de Covid-19 en Algérie à Blida le 25 Février 2020, la pandémie est arrivée aujourd'hui à plus de 7000 cas déclarés positifs répartit sur les 48 wilayas du pays, avec un nombre total de décès qui avoisine les 550 cas [3].Ainsi depuis et avant même de début de la propagation du virus en Algérie, plusieurs instructions ont servis à organiser la prise en charge des patients atteints de Covid-19[3], cependant pour les malades suspects ou ceux confirmés présentant une urgence chirurgicale, la prise en charge au bloc opératoire nécessite des mesures particulières, ces particularités portent sur la nature de l'intervention chirurgicale, la multidisciplinarité, le circuit d'air, et l'utilisation de matériel et d'instruments nécessitant un traitement particulier, sans oublier le traitement du linge, des déchets, mais aussi le bio-nettoyage de la salle opératoire.

II- Pré-requis :

Il existe plusieurs recommandations émises à ce jour en rapport avec les mesures de protection en rapport avec l'infection à Covid-19, celles-civont être amenées à évoluer en fonction des connaissances sur les moyens de propagation et contamination du virus.

● **Définitions cas confirmé cas suspect :**

→ Un patient infecté est défini comme un sujet ayant un prélèvement nasopharyngé positif par PCR.

→ Un patient suspect est défini comme un sujet ayant des symptômes évocateurs (définitions actuelles : fièvre ≥38°C ou toux ou dyspnée fréquence respiratoire >22/min) et des critères d'hospitalisation (pneumopathie hypoxémiante ou comorbidités sévères) et ayant séjournée ou ayant été en contact avec une personne qui aséjournée dans une zone à risque pendant les 14 jours avant apparition des symptômes[4,8].

● **Contamination :**

La contamination se fait principalement par voie aérienne « gouttelettes » et par contact.

Le risque de transmission inter humaine est élevé.

L'utilisation d'un masque dit « chirurgical » est suffisante pour approcher les patients à une distance pas moins de 02 mètres, mais pas en cas de soins au patient infecté, en particulier au bloc opératoire et notamment en salle d'intervention, car le COVID-19 présente un gros risque d'aérosolisation nécessitant donc l'utilisation de masques FFP2 lors de tout acte invasif[4].

Plusieurs moments critiques dans la prise en charge au bloc opératoire :

- Intubation et extubation par proximité immédiate de la zone source de contamination = sphère ORL donc masque FFP2.
- Temps chirurgical (acte invasif) en contact avec des zones potentiellement contaminantes par aérosolisation, fumées chirurgicales, cœlioscopie, chirurgie laser, où il existe un risque majeur de projection de liquides biologiques…donc l'utilisation des masques FFP2 est indispensable.

Le dossier du patient, s'il doit rentrer en salle, sera protégé dans une pochette en plastique transparente qui sera nettoyée voir même désinfectée après utilisation, avant sortie de salle, avec une lingette désinfectante. [4]

III- Prise en charge des malades :

Deux cas de figure sont à décrire :

1- Patients présentant des symptômes compatibles avec CoVID-19 :

a- Intervention élective non urgente :

Repousser l'intervention jusqu'à guérison complète du patient. [9]

b- Intervention urgente ou semi-urgente :

Faire un diagnostic CoVID-19.

Dans ce cas la prise en charge au bloc :

-Port de masque ultra filtrant FFP2 pour l'équipe du bloc opératoire.

- Si le patient doit être intubé : intubation et extubation dans la salle d'intervention.

- À la sortie de salle :

Patient en chambre individuelle jusqu'à réception du résultat. [9]

2- Patient ayant eu un contact avec un cas confirmé CoVID-19 symptomatique et asymptomatique :

Patient contact CoVID-19 et symptomatique

Intervention élective non urgente :
- repousser l'intervention jusqu'à guérison complète du patient ou de 14 jours pour les patients asymptomatiques.

Intervention urgente :
- **Faire un diagnostic CoVID-19**
- **Prise en charge au bloc**
  - port de masque ultrafiltrant FFP2 pour l'équipe du bloc opératoire
  - si patient doit être intubé : intubation et extubation dans la salle d'intervention
- **A la sortie de salle :** patient en chambre individuelle jusqu'à réception du résultat.

Figure 1 :Patient ayant eu un contact avec un cas confirmé CoVID-19 symptomatique. [9]

Patient contact CoVID-19 et asymptomatique

Intervention élective non urgente :
- repousser l'intervention de 14 jours pour les patients asymptomatique.

Intervention urgente :
- **Prise en charge au bloc**
  - port de masque ultrafiltrant FFP2 pour l'équipe du bloc opératoire
  - si patient doit être intubé : intubation et extubation dans la salle d'intervention
- **À la sortie de salle :** patient en salle de réveil avec un masque de soins et limiter le temps en salle de réveil et maintenir distance de 2 mètres.

Figure 02 :Patient ayant eu un contact avec un cas confirmé CoVID-19 asymptomatique. [9]

3- Accueil du patient :

Les étapes suivantes doivent être respectées :

→ Se débarrassé du matériel non nécessaire.

→ Le patient sera transféré au bloc opératoire impérativement avec un masque chirurgical, en brancard si possible (plus facile à nettoyer qu'un lit).

→ Prise en charge du patient par une équipe dédiée après procédure d'habillage (sur-chaussures friction SHA, calot, masque FFP2 et test fit-check, pas de barbe car pas d'étanchéité, casaque manche longue, tablier plastique, doubles gants non stériles en nitrileet stériles pour l'acte opératoire, lunettes de protection).

→ S'assurer que les couloirs sont libres de toutes personnes dans la mesure du possible.

→ Patient acheminé sans temps mort sur un brancard ou son lit jusqu'en salle d'intervention.

Après transfert sur la table en salle, le linge est évacué dans des sacs dédiés, le brancard ou le lit sera décontaminé et mis en attente devant la salle d'intervention.

→ La check-list sera faite ensuite pour les étapes suivantes en salle d'intervention. [5-7]

4- En salle d'intervention :

→ Les portes sont maintenues fermées.

→ Le personnel en salle, limité au minimum, n'en sort qu'à la fin de l'intervention.

→ Intubation par l'équipe de réanimation et AMAR.

→ L'équipe chirurgicale rentre après l'intubation dans la mesure du possible.

→ Limiter les conversations.

→ Se servir de l'interphone si possible ou autre moyen pour communiquer avec l'extérieur.

→ Prélèvements biologiques : le contenant doit être lavé avec une lingette désinfectante en salle, et mis en sachet afin de l'envoyer au laboratoire.

→ Si possible, sortie du personnel non indispensable lors de l'extubation.

→ Réveil complet en salle d'intervention avec état stable avant transfert en service ou retour direct intubé-ventilé en réanimation.

→ Le chariot ou lit est poussé à l'intérieur de la salle ainsi que les bacs de décontamination.

→ Transfert du patient avec un dispositif de transfert bien définit.

→ Pose d'un masque chirurgical au patient dès extubation avant sortie de salle[5-7]

5- Après l'intervention :

→ Élimination des coupants, tranchants et piquants en salle.

→ Immersion des ancillaires et des instruments dans les bacs de décontamination.

→ Élimination du matériel souillé en fonction du protocole établi avec service de stérilisation, le plus rapidement possible.

→ Tous les déchets = DASRI: sacs jaunes fermés.

→ Dispositifs médicaux réutilisables non utilisés seront nettoyés-désinfectés et sortis après la fin de l'entretien de la salle.

Les dispositifs médicaux à usage unique excédentaires seront éliminés dans les DASRI s'ils n'ont pas été protégés dans des sachets par exemple (attention au gaspillage).

→ Déshabillage du personnel près de la sortie en enlevant la tenue par couches successives et sous contrôle d'un collègue :

- Changement de gants.
- Retirer le premier article coiffant.
- Enlever le tablier en tirant dessus.
- Enlever la blouse et les premières gants.
- Friction SHA sur gants vinyle « 2ème paire ».
- Retirer les lunettes de protection en les prenant par les branches.
- Enlever le masque de protection FFP2 précautionneusement.
- Enlever les sur chaussures avant de sortir de salle.
- Enlever la deuxième paire de gants.
- Se laver immédiatement les mains et les avant-bras.
- Aller au vestiaire et changer de tenue.

Ce déshabillage sera effectué sans précipitation, sous contrôle d'un collègue car le risque de contamination est maximal à ce moment-là [5-7].

6- Sortie de salle :

→ Le personnel non nécessaire au réveil et à l'extubation du patient sort de salle après déshabillage, puis remettra une casaque manches longues + tablier plastique + gants manchettes longues Nitrile… ainsi que l'équipement complet en attendant la sortie de salle du patient.

→ L'équipe anesthésique accompagne le patient jusqu'à la porte de sortie de la salle.

→ Le personnel qui attend derrière la porte, réceptionne le patient et le raccompagne vers la sortie du bloc.

→ Retour patient directement dans le service d'origine ou Réanimation SANS passage en salle de surveillance post-interventionnelle[5-7].

7- Entretien de la salle :

→ Si une seule intervention prévue : réaliser un bio nettoyage complet 4 temps avec produits détergents-désinfectants avec équipement de protection individuelle (EPI) complet.

→ Si plusieurs interventions, réaliser un essuyage humide de toute la salle avec produits détergents-désinfectants, procéder à un bio nettoyage complet en fermeture de salle à la fin de l'entretien de la salle.

Le temps de latence entre deux interventions dépendra des performances de ventilation de la salle et de son volume[5-7].

IV- Conclusion :

La haute contagiosité de ce virus exige donc que toute personne évoluant au bloc opératoire se conforme strictement aux précautions complémentaires d'hygiène indispensables à sa nonpropagation. Par principe de précaution il faut en conclure que tous les intervenants d'une salle d'intervention doivent porter un masque FFP2.

Le patient ne doit pas passer par la salle de surveillance post-interventionnelle car le risque de contamination y est important et elle est très difficile à désinfecter réellement.

Bibliographie :

1- **Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y.**2020. Dynamique de transmission précoce à Wuhan, Chine, d'une nouvelle pneumonie infectée par un coronavirus. N Engl J Med. 382 : 1199-1207.

2- https://who.sprinklr.com**.** 202.Coronavirus OMS. 2020. COVID-19./

3- http://covid19.sante.gov.dz/fr/accueil/.2020.

4- Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière. COVID-19.visité le 19/05/2020.

5- **Ministère des Solidarités et de la Santé. Direction Générale de la Santé**.2020.Nouvelle définition des cas de COVID-19 et prise en charge de ces patients. Référence MARS visité le 01/03/2020.

6- KahTi**, L**. 2020. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance, Can J Anesth,. https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4

7- Wong J. 2020. Preparing for a COVID-19 Pandemic: A Review of Operating Room Outbreak Response Measures in a Large Tertiary Hospital in Singapore, Can J Anaesth, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32162212?dopt=Abstract

8- **TUECH J.**J. 2020. Stratégie pour la pratique de la chirurgie digestive et oncologique en situation d'épidémie de COVID-19. Journal de chirurgie viscérale.

9- http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/cornavirus/note-n4-du-20-fev-2020_Covid-19.pdf

10- Note N°04 du 20 février relative à la mise a jour des définitions et des modalités de surveillance, détection, notification et conduite à tenir devant un cas suspect ou confirmé d'infection par le nouveau coronavirus Covid-19.

11- **.**https://www.hpci.ch/prevention/recommandations/contenu/covid-19-bloc-op%C3%A9ratoire-prise-en-charge-dans-les-blocsHygiène prévention et contrôle de l'infection, 2020Visité le 19/05/2020.

Biographie

Connu pour son franc-parler et ses prises de position iconoclastes, il acquiert une notoriété médiatique internationale en 2020 quand, avec son équipe, il affirme avoir trouvé un traitement contre la **maladie à coronavirus 2019 (Covid-19)**.
Il se décrit comme un «pêcheur de microbes». Le professeur Didier Raoult, reconnu mondialement comme un ponte des maladies infectieuses, s'est retrouvé propulsé sous la lumière en affirmant pouvoir vaincre le nouveau coronavirus à l'aide de la chloroquine, molécule utilisée pour lutter contre le paludisme.

Didier Raoult

Par Professeur A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Faculté de Médecine Batna

Didier Raoult, né le 13 mars 1952 au Sénégal, est un chercheur biologiste et professeur de microbiologie français. Médecin de formation, il se spécialise en maladies infectieuse. Il gardera un lien affectif avec ce pays et le continent africain. Il a découvert avec son équipe plus de soixante nouveaux virus dont les mimivirus (ou virus géants). Il est « classé parmi les dix premiers chercheurs français par la revue Nature pour le nombre de publications (plus d'un millier à son actif) comme pour le nombre de citations reprenant ses travaux » relate en 2008 le quotidien économique Les Échos. Par ailleurs, selon la source ISI Web Of Knowledge , Didier Raoult est le chercheur qui publie le plus en France à ce jour (juin 2012). Il est une référence mondiale pour la fièvre Q et la maladie de Whipple. De plus en 2014, toujours selon ISI Web of Knowledge, Didier Raoult est le 7e parmi les microbiologistes du monde les plus cités. Il fait aussi partie de la liste des 400 auteurs les plus cités dans l'univers biomédical.
Son père est un médecin militaire normand, fondateur de l'Organisme de recherches sur l'alimentation et la nutrition africaines (Orana), et sa mère une infirmière bretonne. La famille s'installe à Marseille en 1961.
Il effectue une partie de sa scolarité dans un lycée de Nice, puis dans un internat à Briançon. Mauvais élève, Didier Raoult part travailler à 17 ans, pendant deux ans, sur des bateaux (paquebot et navire de la marine marchande).
En 1972, il passe un baccalauréat littéraire en candidat libre) puis s'inscrit à la faculté de médecine de Marseille car « c'étaient les seules études que son père acceptait de financer ». Il réussit l'internat et obtient un doctorat. Il souhaite devenir obstétricien, mais son classement en internat lui permet de devenir infectiologue, comme son arrière-grand-père Paul Legendre (1854-1936). Marié en 1982 avec Natacha Caïn, psychiatre, il est père de trois enfants.
Professeur de microbiologie, il entame sa carrière à la faculté de médecine de Marseille en 1982. Spécialiste des maladies infectieuses, il dirige de nombreux travaux de recherche, ainsi que les thèses et les doctorats sur ce sujet.
Didier Raoult découvre un moyen de cultiver les rickettsies, ce qui lui permet de les étudier et en 1983, il crée l'Unité des rickettsies.
En 1987, il est nommé chef du Centre National de Référence pour les maladies rickettsiales, à Marseille. Il occupe ce poste jusqu'en 2011.
De 1988 à 2018, il fait soutenir quatre-vingt neuf thèses.
Entre 1994 et 1999, il est président de l'université d'Aix-Marseille (où il est élu face à Michel Fougereau) à 1999.
À la demande du gouvernement, durant l'épidémie, il rédige en 2003 un rapport sur le bioterrorisme et les risques épidémiologiques Il y pointe l'impréparation du système de santé français en cas de pandémie.
Lauréat du prix de la Fondation française pour la recherche (2003),
Entre 2008 et 2011, il est président de la Fondation scientifique « Infectiopôle Sud » à Marseille. **En** 2011, il participe à la création de la fondation IHU – Méditerranée Infection, à Marseille, dont la mission est de lutter contre les maladies infectieuses, **première cause de mortalité** dans le monde. Parallèlement, Didier Raoult est chef de service du laboratoire de bactériologie et de virologie de l'hôpital de la Timone à Marseille
Il dirige de 2008 à 2017 l'Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (Urmite) à Marseille et à Dakar au sein du campus de Hann, de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et de l'université Cheikh-Anta-Diop (UCAD).
Le 19 novembre 2010, il reçoit le grand prix Inserm (institut national de la santé et de la recherche médicale)2010 pour l'ensemble de sa carrière. il décrit, avec son équipe marseillaise, des viruscomplexes.
Lauréat du prix de la Fondation Louis D, Institut de France (2015).
Didier Raoult dirige depuis la fondation, dont le nouveau bâtiment est inauguré en 2018
Le 11 mars 2020, il intègre le Conseil scientifique Covid-19 avec dix autres experts, dans le cadre de la lutte contre la pandémie en France**.** Le 16 mars 2020, il diffuse une vidéo dans laquelle il fait part des premiers résultats de la propre étude qu'il a

lancée et préconise l'utilisation de la chloroquine, un antipaludique, dans le traitement du Covid-19.

Au cours de sa carrière il a reçu plusieurs distinctions parmi lesquelles; le prix de la Fondation française pour la recherche (2003), Il a publié de nombreux ouvrages; *Dictionnaire de maladies infectieuses* (1998), *Les nouveaux risques infectieux, grippe aviaire, SRAS et après?* (2005), *Mieux vaut guérir que prédire* (2017), *La vérité sur les vaccins : tout ce que vous devez savoir pour faire le bon choix* (2018)…Il a également participé à de nombreux ouvrages collectifs.

Il se décrit comme un «pêcheur de microbes». Le professeur Didier Raoult, reconnu mondialement comme un ponte des maladies infectieuses, s'est retrouvé propulsé sous la lumière en affirmant pouvoir vaincre le nouveau coronavirus à l'aide de la chloroquine, molécule utilisée pour lutter contre le paludisme.

De nombreux virus découverts

Ses études réussies, il se fait connaître petit à petit en identifiant «Mimivirus», un virus à ADN agent de la pneumonie, puis «Spoutnik», virus nain capable d'en infecter un autre pour se développer. Il s'établit également comme un spécialiste mondial des «Rickettsies», des bactéries intracellulaires à l'origine du typhus. Près d'un siècle après l'apparition de la maladie de Whipple (maladie rare entraînant des douleurs articulaires puis des diarrhées chroniques), il décrypte le génome à son origine.

Devenu professeur, il dirige en parallèle l'unité de recherche en maladies infectieuses et tropicales émergentes puis l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection, à Marseille. Il est à l'origine de la création de six «infectiopôles» à travers la France, avance l'AFP.

Tout au long de sa carrière, avec ses équipes, il a identifié des dizaines de nouvelles bactéries pathogènes. Deux portent aujourd'hui son nom : *Raoultellaplanticola* et *Rickettsiaraoultii*. Plus de 3.000 bactéries et virus parmi les plus dangereux du monde sont conservés dans ses laboratoires, à l'hôpital de la Timone.

Didier Raoult s'est investi dans la microbiologie clinique.

Son équipe a été une des premières à utiliser un séquenceur d'ADN dans un laboratoire de microbiologie clinique pour obtenir le séquençage de l'ARN ribosomique 16S afin d'identifier les bactéries.

Son laboratoire a ensuite été le premier à utiliser systématiquement le MALDI-TOF pour l'identification des bactéries en routine. Puis Didier Raoult a été le premier à installer un laboratoire de *Point of care (en)* dans un hôpital.

L'équipe de Didier Raoult a rapporté des cas d'endocardites à hémoculture négative et déterminé les étiologies de bactéries fastidieuses ou détruites par les antibiotiques. Elle a proposé un traitement spécifique des endocardites à hémocultures négatives et présenté également une nouvelle référence dans la prise en charge des endocardites. Concernant les péricardites, l'équipe de Didier Raoult a rapporté des séries de péricardites permettant le diagnostic étiologique de ces infections et la découverte de virus jusque-là inconnus dans cette situation.

L'équipe de Didier Raoult travaille depuis 1984 sur les maladies transmises par les tiques et a produit un grand nombre de publications sur les domaines concernant les rickettsioses, les borrélioses et les bartonelloses.

Le professeur Raoult a commencé son unité de recherche seul en 1984. Elle emploie aujourd'hui 207 personnes avec deux équipes à l'étranger (Sénégal et Algérie) et produit en moyenne 348 articles par an. L'équipe a isolé et/ou caractérisé dans l'UMR 7278, 380 nouvelles espèces bactériennes et 63 virus, et séquencé 290 génomes bactériens.

Distinctions

Prix et récompenses

- 2002 : prix d'excellence de la Société européenne de microbiologie clinique et maladies infectieuses.
- 2003 : prix Jean Valade, Fondation pour la recherche médicale.
- 2008 : prix SacklerLecturer, université de Tel-Aviv (Israël).
- 2009 : prix Éloi Collery, Académie nationale de médecine.
- 2010 : grand prix Inserm.
- 2015 : prix de la fondation Louis D., institut de France sur le thème *Étude du monde microbien : nouveaux concepts, nouvelles approches* (450 000 euros).

Décorations

- 2011 : Officier de la Légion d'honneur (décret du 31 décembre 2010 - Chevalier en décembre 2000).
- 2015 : Commandeur de l'ordre national du Mérite (décret du 15 mai 2015 - Officier en 2001 - Chevalier en mai 1995).

Bibliographie :

https://www.futura-sciences.com/sante/personnalites/sante-didier-raoult-1655/
https://www.cnews.fr/france/2020-03-23/tout-savoir-sur-didier-raoult-linfectiologue-qui-veut-vaincre-le-coronavirus-par
http://www.infectiopolesud.com/IMG/pdf/C-V-_Didier_RAOULT_-_President_Infectiopole_Sud.pdf
Didier Raoult, Biographie
https://www.gala.fr/stars_et_gotha/didier_raoult
https://www.fnac.com/Didier-Raoult/ia135922/bio
https://fr.wikipedia.org/wiki/Didier_Raoult

L'évènement de la fin de l'année 2019

Pandémie COVID19/SARS-COV-2

En ce dernier mois de l'année, l'événement est un peu spécial. Il s'agit plutôt de la pandémie COVID-19 due au nouveau coronavirus (SARS-COV-2). Evénement cyclique qui a débuté le 31 décembre 2019 dans la ville de Wuhan (Chine) et qui s'est propagé à une vitesse fulgurante à toute la planète causant plusieurs milliers de morts et des déficits énormes dans l'économie mondiale. Nous reconnaissons à quel point cette situation particulière est stressante et partageons vos préoccupations. Nous sommes avec vous tous et avec la communauté de l'événementiel dans son ensemble à une époque où notre secteur est profondément touché.

Le 12 Avril 2020, le LCBM du CLCC de Batna a fait les premières PCR et qui étaient en nombre de 12 tests, et depuis et sans cesse on a réussi à faire plus de 7000 PCR en l'espace de 04 mois.

Cet événement a été illustré par des images qui ont bien marqué cette pandémie.

Equipe COVID-19 du LCBM-CLCC

Du 12 Avril 2020

Après la visite de l'expert de l'institut Pasteur d'Algérie Dr Hachid

Célébration par toute l'équipe du 2000ème PCR

L'équipe qui a contribué à la fabrication des kits de prélèvement

Visite de Monsieur le wali de Batna (Mezhoud-Toufik)

Visite de Monsieur le Ministre de SPRH (A.Benbouzid)

Photo prise avec l'équipe de tri

Visite de Monsieur le Ministre de SPRH (A.Benbouzid)

Equipe Covid-19 juillet 2020

L'art de dire merci

Savoir remercier, c'est bien plus qu'une politesse élémentaire, c'est avant tout un état d'esprit, un art de vivre presque, mais aussi une preuve d'humilité.

On exprime sa reconnaissance pour rendre grâce à une personne ou une organisation qui nous est venue en aide, qui nous a apporté son soutien ou tout simplement offert un cadeau ou rendu un service désintéressé.

Toutefois **un "merci" n'est appréciable que s'il est réellement sincère**, il faut donc bien choisir ses mots en fonction du destinataire et de l'objet de votre gratitude, mais aussi du support (courrier, mail, petit message, etc).

C'est le cas des personnes qui nous ont tendu la main en période de crise.

Cette lettre s'adresse à nos amis et collègues qui nous ont aidé à faire démarrer le diagnostic moléculaire de la covid-19.

Professeur Ayachi Amar et son équipe (Institut Agro-Vétérinaire-Univ-Batna-1),

Docteur Bentorki Mohamed et son équipe (Clinique Vétérinaire Privée-Batna)

Professeur Bouzeghoub Salima et son équipe (Institut Pasteur de Sidi-Fredj-Algérie)

Docteur Gouaref Salah (Laboratoire privé-Batna)

Professeur Benbouza Halima (Univ-Batna-2)

Docteur Merghoub Taha (USA)

Professeur Chebaani Fouzia (Association Amel)

L'association nationale d'aide aux malades « Winenllka »

Laboratoire Frater Razes

Chers amis et collègues,

Il est grand temps que je prenne la plume pour remercier de près ou de loin tous (tes) qui sont venus(es) à notre secours quant au diagnostic moléculaire de la covid-19 et surtout de nous avoir soutenu moralement dans ces moments très difficiles.

Je tiens à vous remercier pour vos bons soins, et ce n'est pas une simple expression dans ce cas bien précis. Vous avez su faire preuve de beaucoup de bienveillance et d'humanité dans un monde médical où cela se fait parfois rare. Merci d'avoir répondu à toutes nos doléances et tous les efforts fournis en cette pandémie, d'avoir su nous rassurer et d'avoir pris le temps alors que vous en manquez.

Je suis heureux de pouvoir vous dire qu'aujourd'hui vos contributions nous ont apporté du calme, du confort et de la tranquillité d'esprit quant au diagnostic de la COVID-19 dans notre région.

Vous avez apporté de la lumière là où tout était sombre, vous êtes celui qui nous a permis d'y voir clair. Merci.

Veuillez trouver ici mes sincères salutations et mes infinis remerciements.

Professeur A.KASSAH-LAOUAR et son EQUIPE

Le vocabulaire du coronavirus

1- Trouvez les 14 mots mots cachés (se familiariser avec le vocabulaire du Covid19)

T	U	E	I	M	E	D	I	P	E	Q	K	M	T	V
E	S	S	R	A	Y	S	G	U	L	V	U	L	N	J
A	K	Q	E	W	U	D	U	N	A	L	I	J	E	W
G	N	Y	U	R	H	E	Q	C	A	A	A	C	M	T
M	F	T	I	A	S	F	C	P	V	P	O	X	E	N
Y	F	V	I	Q	R	I	H	A	T	N	N	T	N	E
C	O	H	M	C	N	A	R	Y	T	K	I	V	I	M
R	A	I	G	Z	O	T	N	A	G	N	E	E	F	E
I	B	P	O	D	E	R	G	T	U	F	U	L	N	N
S	N	B	I	L	Z	I	P	M	A	Q	X	T	O	I
E	P	V	E	T	O	O	M	S	S	I	U	V	C	F
H	O	T	X	N	Y	I	D	A	G	S	N	V	E	N
C	H	Z	L	I	U	V	M	A	R	G	G	E	D	O
L	B	N	P	A	N	D	E	M	I	E	Z	I	S	C
U	C	G	T	Q	U	S	T	J	Q	Z	S	L	H	V

déconfinement	anticorps
quarantaine	contagion
covid	vaccin
crise	masque
virus	confinement
épidémie	Immunité
télétravail	pandémie

Divertissement: grille de mots croisés N° 3

A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Fac.Méd.Batna

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1						■				
2					■					
3		■		■						■
4										
5								■		
6		■					■			
7			■			■				
8				■						
9					■				■	
10										

HORIZONTALEMENT:

1- Hantise du jardinier. Aux petits oignons ....
2- Permet la circulation. Concentration de cornes.
3- Parfois à main.
4- Fruits rouges.
5- Sur de longues pattes. Petit courant.
6- Appel de roi. Coucou romain.
7- Un mec. Forme. Repaire marin.
8- Parcourue. Recommencera.
9- Prénom. Peut être parasol.
10- Troquets nordistes.

VERTICALEMENT:

1- Effraie en toiture.
2- Seconde. Filet. Brilles.
3- Pour combattre. Orient.
4- Masculin. Est au courant. C'est un fleuve.
5- Clouer un mulet.
6- Sec. Incohérence capillaire.
7- Herbe folle. Dans le but.
8- En verre. Apporte.
9- Envahir de vaisseaux.
10- Tissu. Peinerais.

Divertissement: grille de mots croisés N° 3

A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Fac.Méd.Batna
prkassah@yahoo.fr

Solution

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	G	R	E	L	E		P	O	I	L
2	A	E	R	E		A	R	E	N	E
3	R		G		F	R	E	I	N	
4	G	R	O	S	E	I	L	L	E	S
5	O	U	T	A	R	D	E		R	U
6	U		S	I	R	E		A	V	E
7	I	L		T	E		A	M	E	R
8	L	U	E		R	E	F	E	R	A
9	L	I	S	A		P	I	N		I
10	E	S	T	A	M	I	N	E	T	S

Avis

Bonjour chers amis et collègues.
Le président de l'association ainsi que tous les membres fondateurs ont le plaisir de vous annoncer la naissance de votre association scientifique, Association de Microbiologie Clinique des Aurès (AMICA).

A cet effet nous invitons tous nos amis biologistes de nous prêter contribution et main forte quant à la réussite dans sa mission.

AMICA héberge tous les biologistes de la région sans distinction.

Adhérer à votre association AMICA

Un poème d'actualité en temps d'épidémie

In time of pestilence (1593)

Adieu, farewell earth's bliss!
This world uncertain is:
Fond are life's lustful joys,
Death proves them all but toys.
None from his darts can fly;
I am sick, I must die –
  Lord, have mercy on us!

Rich men, trust not in wealth,
Gold cannot buy you health;
Physic himself must fade;
All things to end are made;
The plague full swift goes by;
I am sick, I must die –
  Lord, have mercy on us!

Beauty is but a flower
Which wrinkles will devour;
Brightness falls from the air;
Queens have died young and fair;
Dust hath closed Helen's eye;
I am sick, I must die –
  Lord, have mercy on us!

Strength stoops unto the grave,
Worms feed on Hector brave;
Swords may not fight with fate;
Earth still holds ope her gate;
Come, come! the bells do cry;
I am sick, I must die –
  Lord, have mercy on us!

Wit with his wantonness
Tasteth death's bitterness;
Hell's executioner
Hath no ears for to hear
What vain art can reply;
I am sick, I must die –
  Lord, have mercy on us!

Haste therefore each degree
To welcome destiny;
Heaven is our heritage,
Earth but a player's stage.
Mount we unto the sky;
I am sick, I must die –
  Lord, have mercy on us!

Thomas NASHE (1567-1601)

En temps de peste

Adieu, adieu, bonheur sur terre!
Ce monde est tellement précaire:
Douces joies de la vie charnelle,
Rien que jouets, la mort le révèle.
Ses flèches, nul ne les peut fuir;
Je vais bien mal, je dois mourir –
  Seigneur, ayez de nous merci!

En vos richesses ne vous fiez
L'or n'achète pas la santé;
Meure même le médecin;
La peste passe et donne à plein;
Toutes choses doivent finir;
Je vais bien mal, je dois mourir –
  Seigneur, ayez de nous merci!

Elle n'est que fleur, la beauté,
Que les rides vont faner;
Jeunes, belles, ont péri des reines
Poussière a clos les yeux d'Hélène.
Quittant l'air, la clarté chavire;
Je vais bien mal, je dois mourir –
  Seigneur, ayez de nous merci!

Vers le tombeau la force plie
Le brave Hector nourrit les vers;
Face au destin, l'épée ne sert ;
La terre encore ouvre ses grilles ;
Les cloches crient: il faut venir!
Je vais bien mal, je dois mourir –
  Seigneur, ayez de nous merci!

L'esprit d'allure capricieuse
Trouve à la mort un goût amer ;
Et sa réponse artificieuse
À l'exécuteur de l'enfer
Ne trouve oreille prête à l'ouïr ;
Je vais bien mal, je dois mourir –
  Seigneur, ayez de nous merci!

Parcours en hâte chaque étage
Pour cueillir du destin ton lot ;
Les cieux sont notre héritage,
La terre n'est rien que tréteaux.
C'est le ciel qu'il nous faut gravir;
Je vais bien mal, je dois mourir –
  Seigneur, ayez de nous merci!

Citations au temps des épidémies du numéro

« Sans elle j'avais peur de tomber malade. C'était idiot. Il m'arrivait de penser qu'elle me protégeait des infections et des épidémies ».

« Les catastrophes tuent tout le monde, les épidémies déciment les enfants et les vieillards, il n'y a que les guerres pour massacrer les jeunes gens en si grand nombre ».

« Les philosophes soutenant que la philanthropie occasionnera encore plus de ravages que les épidémies et les canons auraient peut-être raison, si les harangues des philanthropes avaient jamais exercé une influence quelconque sur la conduite des peuples. Mais elles ne servent guère qu'à orner des discours ».

Les incertitudes de l'heure présente - Gustave Le Bon

« On n'enterre pas les morts pour eux, mais pour éviter les épidémies. Pour éviter aux vivants le spectacle insoutenable de la décomposition des corps. Pour qu'ils n'aient pas sous les yeux, l'issue de leur vie et l'avenir de leur corps. Tout ce que nous faisons dans la vie, il faut le savoir, c'est avant tout pour nous-mêmes ».

Autoportrait de l'Autre, Wespieser Eds, p. 83. - Djavann Dhahdortt

« La peur d'un nom ne fait qu'accroître la peur de la chose elle-même.»

Joanne K. Rowling

« Dans un monde où l'information est une arme et où elle constitue même le code de la vie, la rumeur agit comme un virus, le pire de tous car il détruit les défenses immunitaires de sa victime. »

Jacques Attali

« Ne sous-estimez pas les petits adversaires : un lion se voit, pas un virus. »

« L'Homme c'est comme un virus : ça arrive sans prévenir, ça évolue, ça se multiplie et ça détruit ! »

« Le plus grand virus qui détruit votre capacité intellectuelle, c'est de ne pas croire en vous-même. » Marc-yahve Theodore

« Le virus est le dernier prédateur de l'homme. »

Robin Cook

« En période du coronavirus, j'aimerai que le rire devienne la force absolue sur la morosité ».

Patrick Boucq

« Une des grandes leçons de la crise: nous ne pouvons échapper à l'incertitude: nous sommes toujours dans l'incertitude du remède au virus (Coronavirus), dans l'incertitude des développements et des conséquences de la crise ».

« Nous resterons dans l'incertitude de l'aventure humaine ».

Edgar Morin

« Plus je lis sur le virus (Coronavirus), sur les stratégies de lutte, sur le confinement et ses conséquences à terme, plus je trouve la controverse, et plus je suis dans l'incertitude. Alors il faut supporter toniquement l'incertitude. L'incertitude contient en elle le danger et aussi l'espoir.

Edgar Morin

« La force de l'être, n'est pas dans son immensité, mais plutôt dans sa virulence, tel est le virus corona »

A.Kassah-Laouar

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Cadre général

La revue Scientifique du LCBM est trimestrielle. Elle couvre l'écologie des services du centre, la biologie dans toutes ses formes, microbiologie et hygiène, hémobiologie et transfusion sanguine, biochimie médicale, parasitologie-mycologie médicale, pharmacologie, histo-embryologie, biologie moléculaire, des reports de cas , des cas cliniques, des études faites dans le service, des conduites à tenir dans les disciplines biologiques, des nouveautés dans le domaine de la biologie, des annonces pour des journées d'étude ou scientifiques, des mises à jour, des citations et proverbes scientifiques, des revues de la littérature.

La revue recevra des articles rédigés en langue française. Un manuscrit ne peut pas dépasser deux pages. Des exceptions sont faites en négociation à l'avance avec le Rédacteur en Chef et Rédacteur en Chef adjoint qui en informeront les Rédacteurs associés. Le manuscrit peut également concerner un petit texte sur une page ou plus qui donne une information scientifique pertinente. Cette information peut concerner notamment un complément ou une rectification sur une publication déjà faite dans ce même bulletin. Avant la production de la revue, les articles acceptés seront chaque fois publiés en ligne. En parallèle avec le numéro ordinaire de la revue, il est également prévu, selon les besoins et les demandes, de sortir annuellement un numéro spécial comprenant des articles autour des thèmes précis, des actes de colloque, etc. Les articles de la revue spéciale subissent le même traitement que ceux de la revue ordinaire.

Préparation du manuscrit

Le manuscrit qui est un article scientifique de recherche ou de forum, doit avoir:

Format

- la police de caractères: Times New Roman
- la taille de police pour le titre de la revue: 14
- la taille du contenu: 10
- Interligne: simple, avec 2 cm de marge pour les deux côtés
- Format en 2 colonnes

Titre

Le **titre** du manuscrit doit donner une information concise. Si le titre contient un nom d'espèce, celui-ci doit être mis en italique et suivi par le nom de son auteur et l'année de sa publication. Le nom de famille et de l'ordre doivent également suivre et mis entre parenthèses. (Ex: profil de sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolés de bactériémies dans le service d'onco-hématologie)

Le(s) **nom**(s) de l'(des) **auteur**(s), est suivi par une adresse postale et une adresse E-mail si elles existent. Les **mots-clés** ne peuvent pas dépasser 04 mots. Les mots qui se retrouvent dans le titre du manuscrit ne peuvent pas revenir dans les mots-clés. Le **résumé** est produit en français et en anglais et en arabe ne peut pas dépasser 15 lignes.

Contenu

Contenu pour les articles de recherche scientifique

Les sections importantes du contenu du manuscrit sont: Introduction, Méthodologie, Résultats, Discussion et Conclusion (Ces deux sections peuvent être combinées), Remerciement (facultatif), Bibliographie. La discussion devra comprendre assez de matière. Les figures et les tableaux accompagnent les textes. Tout nom scientifique de l'espèce doit être suivi, au moins une fois, par un nom de son (ses) auteur(s) et de l'année de sa publication, de préférence dès sa première citation dans le texte. Des symboles internationalement reconnus peuvent être utilisés.

Bibliographie

La bibliographie se note de la façon suivante dans le texte et doit obéir aux accords (à la convention) de Vancouvert:

- Bibliographie dans le texte: La mention des références dans le texte se fait par des numéros entre parenthèses ou entre crochets.
- Liste des références bibliographiques citées à la fin de l'article: les références sont classées par ordre d'apparition dans le texte. On doit évidemment citer tous les auteurs et le titre du document.

Les noms des périodiques (revues, journal bulletins, etc.) doivent s'écrire en entier et non en abrégé. Les noms des périodiques et les titres des livres doivent être mis en italique.

Ex :

13. **Arlet, G., M. Rouveau, I. Casin, P. J. M. Bouvet, P. H. Lagrange, and A.Philippon.** 1994. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumonia* strains that produce SHV-4 b-lactamase and which were isolated in 14 French hos

2019

Equipe de diagnostic de la COVID-19 du LCBM-CLCC-Batna

2020