

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 47

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Clément Doisneau**

Né le 15 octobre 1996 à Orléans (45)

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 JUIN 2021.**

**COVID-19 et sujets âgés : facteurs susceptibles d'influer sur le risque  
d'infection à SARS-CoV-2, étude observationnelle de 87 patients du  
16 mars 2020 au 11 mai 2020 en SSR au CHU de Tours.**

**JURY**

Président : M. BRAND Denys, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours

Membres : Mme BOURGUEIL Julie, Praticien Hospitalier, CHU Bretonneau, Tours

M. LE BOURG Julien, Pharmacien d'officine, Langeais

M. POUPIN Pierre, Praticien Hospitalier, CHU Bretonneau, Tours

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO,  
Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **16 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **3 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE  
 DENEVAULT  
 DOUZIECH-EYROLLES  
 DUMAS  
 GERMON  
 GLEVAREC  
 HERVE-AUBERT  
 JUSTE  
 LAJOIE  
 LANOUE  
 MARC  
 MARCHAIS  
 MAVEL  
 MUNNIER  
 OMBETTA-GOKA  
 OUDIN  
 PASQUALIN  
 PRIE  
 RESPAUD  
 SOUCE  
 TAUBER  
 VELGE-ROUSSEL  
 VERCOUILLIE  
 VERGOTE  
 VIERRON  
 ZHANG

Pierre-Olivier  
 Caroline  
 Laurence  
 Jean-François  
 Stéphanie  
 Gaëlle  
 Katel  
 Matthieu  
 Laurie  
 Arnaud  
 Jillian  
 Hervé  
 Sylvie  
 Emilie  
 Jean-Edouard  
 Audrey  
 Côme  
 Gildas  
 Renaud  
 Martin  
 Clovis  
 Florence  
 Johnny  
 Jackie  
 Emilie  
 Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
 BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  
 PHARMACIE GALENIQUE  
 CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 PHARMACIE GALENIQUE  
 CHIMIE ORGANIQUE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 PHARMACOLOGIE  
 CHIMIE ORGANIQUE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 PHARMACOLOGIE

### *1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT*

VANIER

Antoine

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### *1 DIRECTEUR DE RECHERCHE*

CHALON

Sylvie

INSERM

### *2 CHARGES DE RECHERCHE*

MEVELEC  
 MOIRE

Marie-Noëlle  
 Nathalie

INRA  
 INRA

### *1 PRAG*

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

### *1 PAST*

JOYEUX

VINCENT

Filière Pharmacie

### *3 AHU*

FOUCAULT  
 FOUCAULT-FRUCHARD  
 MARLET

Amélie  
 Laura  
 Julien

HEMATOLOGIE  
 PHARMACIE CLINIQUE  
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 21 juin 2021*

*L'étudiant*

*M. Clément Doisneau*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*



## REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame Julie Bourgueil, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours, pour l'honneur que vous me faites de m'avoir encadré tout au long de ce travail. Merci pour vos relectures, corrections, conseils et votre disponibilité au cours de cette année de rédaction.

A mon président de jury, Monsieur Denys Brand, Professeur de microbiologie, immunologie et bioépidémiologie, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse. Je garde un souvenir passionné de vos cours et TP de microbiologie.

A Monsieur Julien Le Bourg, d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et de m'avoir accompagné tout au long de mon stage de 6<sup>ème</sup> année en tant que maître de stage. Votre expérience, vos conseils et votre bienveillance m'ont permis d'acquérir la rigueur et le professionnalisme indispensables dans notre métier.

A Monsieur Pierre Poupin, d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et de m'avoir accompagné sur la partie statistique de ce travail. Votre analyse, vos conseils, vos explications et votre temps m'ont été d'une aide précieuse dans la rédaction de cette étude.

A l'ensemble des équipes de la Pharmacie du Château à Langeais (37), de la Pharmacie des Arcades à Jargeau (45), de la Pharmacie des Fontaines à Saint-Denis-de-l'Hôtel (45), de la Pharmacie Pion à Chinon (37) et de la Pharmacie Turmeau à La-Roche-Clermault (37) de m'avoir accompagné lors de mes différents stages et emplois étudiants en officine.

A mes parents, mon frère et mes grands-parents, pour leur soutien, dans les bons comme dans les mauvais moments, tout au long de ces années d'études.

A Julien Avenet, pour ta présence continuelle à mes côtés depuis déjà plus de trois ans et ta précieuse aide tout au long de la rédaction de cette thèse.

# TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements .....</b>	<b>5</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>6</b>
<b>Table des figures .....</b>	<b>10</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>16</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>17</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE 1 : Étude bibliographique .....</b>	<b>21</b>
<b>I. Historique, taxonomie et épidémiologie .....</b>	<b>21</b>
A. Taxonomie des coronavirus.....	21
B. Historique des coronavirus .....	23
C. Origine du virus SARS-CoV-2 .....	29
D. Apparition de variations au virus initial .....	33
E. Épidémiologie de la crise COVID-19 en France .....	35
1) Généralités épidémiologiques .....	35
2) Paramètres épidémiologiques utilisés .....	36
a) Le taux d'incidence.....	37
b) Le taux de reproduction R effectif.....	38
c) Le taux de positivité .....	39
d) La saturation des services de réanimation.....	40
e) Le taux de mortalité de la maladie.....	41
<b>II. Biologie du SARS-CoV-2.....</b>	<b>43</b>
A. Structure du SARS-CoV-2 .....	43
B. Cycle viral du SARS-CoV 2 .....	46
C. Stabilité du SARS-CoV-2 .....	54
<b>III. Physiopathologie et manifestations cliniques de la COVID-19 .....</b>	<b>55</b>
A. Modes de transmissions .....	55
1) De manière directe .....	55
2) De manière indirecte .....	55
3) Contagion par sujet asymptomatique.....	56
B. Physiopathologie de la COVID-19 : l'orage cytokinique.....	57
1) Le rôle du GM-CSF, de l'IL6 et du IFN- $\gamma$ .....	57
2) Rôle joué par le système du complément.....	60

C.	Manifestations cliniques de la COVID-19.....	62
1)	Manifestations cliniques de la COVID-19 chez l'enfant .....	62
2)	Manifestations cliniques chez l'adulte.....	63
<b>IV.</b>	<b>Diagnostic de la maladie .....</b>	<b>69</b>
A.	Diagnostic par prélèvement.....	70
1)	Conditions de prélèvement.....	70
2)	Diagnostic direct .....	71
a)	Types de prélèvements .....	71
b)	Diagnostic par RT-PCR .....	73
c)	Diagnostic par test antigénique (TROD).....	74
3)	Diagnostic indirect .....	76
a)	Diagnostic par sérologie.....	77
b)	Diagnostic par Test Rapide d'Orientation Diagnostic (TROD). .....	77
B.	Place de l'imagerie dans le diagnostic de la COVID-19 .....	79
<b>V.</b>	<b>Traitements et prévention de la COVID-19 .....</b>	<b>82</b>
A.	Prévention .....	82
1)	Distanciation sociale .....	82
2)	Port du masque.....	82
3)	Désinfection des mains et des surfaces à l'alcool .....	84
B.	Traitements.....	86
1)	Traitement des formes bénignes .....	86
2)	Traitement des formes graves en réanimation.....	86
a)	Oxygénothérapie.....	86
b)	Traitements médicamenteux .....	87
C.	Vaccins .....	95
1)	Développement des vaccins .....	95
2)	Candidats vaccins basés sur une sous-unité protéique .....	97
3)	Candidats vaccins basés sur les acides nucléiques.....	97
a)	Généralités et mécanisme d'action.....	97
b)	Exemple du vaccin BNT162b2 .....	100
4)	Candidats vaccins basés sur une particule virale .....	101
5)	Candidats vaccins basés sur un virus vivant atténué .....	101
6)	Candidats vaccins basés sur un virus inactivé .....	101
7)	Candidats vaccins basés sur un virus recombinant.....	102
a)	Généralités et mécanisme d'action.....	102
b)	Exemple du vaccin AZD-1222 .....	102
8)	Comparaison immunologique des principaux vaccins .....	104

<b>PARTIE 2 : Étude observationnelle .....</b>	<b>105</b>
<b>I. Présentation de l'étude.....</b>	<b>105</b>
A. Contexte et présentation du service étudié .....	105
B. Objectifs de l'étude.....	106
<b>II. Caractéristiques de la population étudiée .....</b>	<b>107</b>
A. Caractéristiques générales de la population étudiée .....	107
B. Antécédents de la population étudiée .....	108
1) Le score de Charlson .....	108
2) Le score des Activités de la Vie Quotidienne (AVQ).....	110
3) Comorbidités médicales.....	111
C. Données biologiques de la population étudiée .....	114
1) Albuminémie.....	114
2) Créatininémie et DFG.....	114
3) Hémoglobine.....	115
4) Leucocytes et lymphocytes .....	116
5) Vitamine D .....	116
D. Traitements médicamenteux de la population étudiée .....	117
1) Médicaments antihypertenseurs .....	118
a) Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone .....	119
b) Les autres médicaments antihypertenseurs .....	121
2) Antiagrégants plaquettaires.....	122
3) Anticoagulants oraux et injectables .....	123
a) Anticoagulants oraux.....	123
b) Anticoagulants injectables .....	124
4) Les antidiabétiques oraux et insulines.....	125
a) Antidiabétiques oraux .....	125
b) Insulines .....	126
5) Bronchodilatateurs .....	128
6) Corticoïdes oraux et inhalés.....	129
7) Supplémentation en vitamine D .....	130
8) Antalgiques morphiniques .....	131
9) Les anxiolytiques.....	132
10) Les antidépresseurs .....	133
<b>III. Résultats de l'étude .....</b>	<b>136</b>
A. Analyse descriptive de la population.....	136
B. Analyse par modèle de régression logistique .....	138
1) Analyse univariée .....	138

2) Analyse multivariée.....	139
<b>IV. Discussion de l'étude .....</b>	<b>141</b>
A. Comparaison avec la littérature .....	141
1) Influence d'un traitement par IEC / ARA2.....	141
2) Influence de la supplémentation en vitamine D .....	142
3) Influence d'un antécédent de diabète.....	142
4) Influence d'un antécédent de cancer .....	143
B. Identification des limites de l'étude .....	145
<b>V. Conclusion de l'étude.....</b>	<b>146</b>
<b><i>Conclusion générale .....</i></b>	<b><i>147</i></b>
<b><i>Références .....</i></b>	<b><i>150</i></b>
<b><i>Annexe.....</i></b>	<b><i>157</i></b>

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Arbre phylogénétique de la relation entre les coronavirus. ....	21
Figure 2 - Photographie de civette palmiste à masque, hôte intermédiaire du SARS-CoV-1.....	25
Figure 3 - Photographie de chauve-souris (Chiroptera), réservoir des virus SARS-CoV et MERS-CoV. ....	26
Figure 4 - Photographie de dromadaire (Camelus dromedarius), hôte intermédiaire du MERS-CoV. ....	27
Figure 5 - Les hôtes animaux des coronavirus humains. ....	28
Figure 6 - Photographie d'un pangolin (Manidae), vecteur animal du SARS-CoV-2. ....	29
Figure 7 - Comparaison de l'organisation des génomes des SARS-CoV-2, Pangolin-CoV et du RaTG13/2003 de la chauve-souris. ....	30
Figure 8 - Séquence du site de clivage de la protéine S chez différents coronavirus. ....	32
Figure 9 - Taux d'admission aux urgences pour motif de COVID-19 (source : covidtracker.fr). ....	36
Figure 10 - Taux d'incidence de la COVID-19 de juin 2020 à avril 2021 en France (source : covidtracker.fr). ....	37
Figure 11 - Estimation du taux de reproduction R effectif du SARS-CoV-2 entre mai 2020 et avril 2021 en France (source : covidtracker.fr).....	38
Figure 12 - Taux de positivité du SARS-CoV-2 entre juin 2020 et avril 2021 (source : covidtracker.fr). ....	39
Figure 13 - Saturation des services de réanimation par les patients admis pour cause de COVID-19 (source : covidtracker.fr).....	41
Figure 14 - Nombre de décès quotidiens hospitaliers en moyenne sur 7 jours dus à la COVID-19 (source : covidtracker.fr).....	42
Figure 15 - Schématisation de la structure du SARS-CoV-2. ....	43
Figure 16 - Structure génomique et arbre phylogénétique des coronavirus <sup>30</sup> . ....	44
Figure 17 - Axe de régulation du Système Rénine Angiotensine Aldostérone <sup>34</sup> . ....	47
Figure 18 - Interactions entre le Système Rénine Angiotensine Aldostérone et le SARS-CoV 2. ....	49
Figure 19 - Interaction entre le récepteur ACE2 et la protéine virale S et rôle de la protéine TMPRSS2. ....	50

Figure 20 - Mécanisme d'entrée cellulaire du SARS-CoV 2 par l'enzyme ACE2. ....	51
Figure 21 - Réseaux de réplication du SARS-CoV-2 observés au sein d'une cellule infectée 8 heures après l'infection. ....	52
Figure 22 - (a-d) vésicules contenant des particules virales observées près de l'appareil de Golgi, (e) particules virales nouvellement formées entouré de protéines S (flèches noires). ....	52
Figure 23 - Sortie des particules virales de la cellule infectée par exocytose 10 heures après l'infection. ....	53
Figure 24 - Comparaison de la stabilité du SARS-CoV et du SARS-CoV 2 sur différents matériaux en fonction du temps. ....	54
Figure 25 - Comparaison de la demi-vie (en heures) du SARS-CoV 1 et du SARS-CoV-2 sur différents matériaux <sup>47</sup> . ....	54
Figure 26 – Expression des facteurs GM-CSF et IL-6 chez des patients avec un syndrome sévère de COVID-19 comparé à des groupes contrôles. ....	58
Figure 27 – Expression du facteur IFN-gamma chez des patients avec un syndrome sévère de COVID-19 comparé à des groupes contrôles. ....	59
Figure 28 – le SARS-CoV 2 induit un orage cytokinique avec une augmentation des médiateurs de l'inflammation, dont le GM-CSF, engendrant des signalisations cellulaires. ....	60
Figure 29 – Rôle de la leptine dans l'activation du système immunitaire lors d'une infection virale. ....	64
Figure 30 - Symptômes éprouvés par des patients de différentes études atteints par la Covid-19. ....	66
Figure 31 – Liste des prélèvements possibles et des méthodes utilisées pour le diagnostic de la COVID-19. ....	69
Figure 32 - Déroulement d'une détection du SARS-CoV-2 par la technique de RT-PCR <sup>54</sup> . ....	74
Figure 33 - Exemple de deux tests antigéniques positifs réalisés en officine. ....	76
Figure 34 - schéma expliquant la détection d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 à partir d'un échantillon en utilisant la méthode du flux latéral. ....	78
Figure 35 - (A) Image par TomoDensitoMétrie montrant des opacités dans le segment basal postérieur du lobe inférieur droit. (B) Image en TomoDensitoMétrie montrant la localisation des lésions au niveau du segment postérieur basal du lobe droit. ....	79

Figure 36 - Image par TomoDensitoMétrie montrant de nombreuses opacités localisées principalement le long des faisceaux bronchiques <sup>49</sup> .....	80
Figure 37 - Image par TomoDensitoMétrie montrant des opacités répandues au niveau des deux poumons.....	80
Figure 38 - Réexamen par TomoDensitoMétrie des lésions pulmonaires chez un patient 12 jours après le diagnostic de la maladie montrant que la majorité des lésions pulmonaires se sont résorbées.....	81
Figure 39 - Illustration de la diffusion de gouttelettes potentiellement contaminantes avec et sans masque.....	83
Figure 40 - Processus de dénaturation de la membrane lipidique des particules virales par l'alcool.....	84
Figure 41 - (a) processus d'oxydation de la structure de la cystéine par le peroxyde d'hydrogène, (b) processus d'oxydation d'une guanosine par le peroxyde d'hydrogène.....	85
Figure 42 - recrutement et randomisation des patients inclus dans l'étude RECOVERY montrant l'efficacité de la dexaméthasone sur la réduction de la mortalité due à la COVID-19.....	88
Figure 43 - Résultats de l'étude RECOVERY sur l'efficacité de la dexaméthasone sur la réduction de la mortalité due à la COVID-19.....	89
Figure 44 - Prévalence des événements thromboemboliques et pourcentage de patients traités par anticoagulant prophylactique.....	91
Figure 45 - Structure chimique du remdésivir.....	92
Figure 46 - Mécanisme d'action du remdésivir dans le traitement de la COVID-19.....	93
Figure 47 - Capacités respiratoires chez 61 patients avant et après traitement par le remdésivir dans la prise en charge de la COVID-19.....	94
Figure 48 - Répartition des différents types de candidats vaccins contre la COVID-19 en décembre 2020.....	96
Figure 49 - Schéma de la stratégie vaccinale à partir de l'ARN messager.....	99
Figure 50 - Détail du tableau permettant de calculer le score de Charlson des patients.....	109
Figure 51 - Détails des scores de Charlson obtenus au sein de la population de l'étude.....	110
Figure 52 - Détails des scores AVQ obtenus au sein de la population de l'étude.....	111



Figure 53 - Diagramme de la répartition des principales comorbidités au sein de la population du SSR incluse dans l'étude. ....	112
Figure 54 - Diagramme résumant les différents stades d'insuffisance rénale des patients de l'étude. ....	115
Figure 55 - Proportion des patients de l'étude traités par un traitement antihypertenseur. ....	118
Figure 56 - Répartition de la stratégie thérapeutique utilisée dans la prise en charge de l'hypertension parmi la population de l'étude. ....	118
Figure 57 - Pourcentage de patients traités par IEC ou ARA2 parmi les patients traités par traitement antihypertenseur. ....	119
Figure 58 - Répartition des traitements antihypertenseurs par ARA2 et IEC au sein des patients traités par ces catégories de molécules. ....	120
Figure 59 - Répartition des traitements par ARA2 utilisés au sein de la population de l'étude. ....	120
Figure 60 - Répartition des traitements par IEC utilisés au sein de la population de l'étude. ....	121
Figure 61 - Répartition au sein de la population de l'étude des autres traitements antihypertenseurs. ....	121
Figure 62 - Proportion de patients traités par traitement antiagrégant plaquettaire au sein de la population de l'étude. ....	122
Figure 63 - Répartition des traitements antiagrégants plaquettaires au sein de la population de l'étude. ....	122
Figure 64 - Proportion des patients de l'étude traités par traitement anticoagulant oral ou injectable. ....	123
Figure 65 - Répartition des traitements par AVK au sein de la population de l'étude traitée par AVK. ....	124
Figure 66 - Répartition des traitements par AOD au sein de la population de l'étude traitée par anticoagulants oraux directs. ....	124
Figure 67 - Répartition des traitements anticoagulants injectables au sein de la population de l'étude. ....	125
Figure 68 - Répartition des patients traités par traitement antidiabétique oral dans la population de l'étude. ....	125
Figure 69 - Répartition de la stratégie thérapeutique utilisée dans la prise en charge du diabète par antidiabétiques oraux parmi la population de l'étude. ....	126

Figure 70 - Répartition des classes pharmacologiques utilisées dans le traitement du diabète par voie orale chez les patients atteints de diabète dans la population, en monothérapie ou bithérapie. ....	126
Figure 71 - Répartition des patients traités par insuline dans la population étudiée. ....	127
Figure 72 - Répartition de la stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète par insulines au sein de la population. ....	127
Figure 73 - Répartition de la prise en charge des troubles respiratoires par bêta-2 mimétiques au sein de la population de l'étude. ....	128
Figure 74 - Répartition des molécules bêta-2 mimétiques utilisées dans la prise en charge des troubles respiratoires au sein de la population de l'étude. ....	128
Figure 75 - Répartition de la prise en charge par corticothérapie orale ou inhalée au sein de la population de l'étude. ....	129
Figure 76 - Répartition des corticothérapies au sein de la population de l'étude entre corticothérapie orale et corticothérapie inhalée. ....	129
Figure 77 - Répartition des molécules corticoïdes utilisées au sein de la population. ....	130
Figure 78 - Répartition des patients supplémentés en vitamine D au sein de la population de l'étude. ....	130
Figure 79 - Répartition des patients traités par antalgiques morphiniques parmi la population de l'étude. ....	131
Figure 80 - Répartition des traitements morphiniques utilisés en monothérapie parmi les patients traités par antalgiques morphiniques. ....	131
Figure 81 - Répartition des patients traités par anxiolytiques au sein de la population de l'étude. ....	132
Figure 82 - Répartition des traitements anxiolytiques au sein de la population de l'étude. ....	132
Figure 83 - Répartition des patients traités par antidépresseurs au sein de la population de l'étude. ....	133
Figure 84 - Répartition de la stratégie thérapeutique utilisée dans le traitement de la dépression au sein de la population de l'étude. ....	134
Figure 85 - Répartition des ISRS utilisés au sein de la population de l'étude. ....	134
Figure 86 - Répartition des IRSNA utilisés au sein de la population de l'étude. ....	135

Figure 87 - Répartition des autres antidépresseurs utilisés au sein de la population de l'étude.....	135
--	-----

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Tableau comparatif des différents coronavirus humains. ....	28
Tableau 2 - Détails des 16 protéines non structurales présentes au sein du SARS-CoV-2.....	45
Tableau 3 – Caractéristiques d'un groupe de cas enfants de la COVID-19 en Chine. ....	63
Tableau 4 – Liste des symptômes éprouvés par 82 patients dont 40 hospitalisés atteints par la COVID-19.....	67
Tableau 5 - Détails des différents prélèvements possibles pour réaliser le diagnostic de la COVID-19 par RT-PCR.....	73
Tableau 6 - Tableau résumant les caractéristiques des études réalisées afin de déterminer la sécurité et l'efficacité du vaccin ChAdOx1 (AZD1222). ....	103
Tableau 7 - Efficacité des différents vaccins contre la COVID-19 mis sur le marché en 2021 en France.....	104
Tableau 8 - Tableau résumant les caractéristiques générales de la population étudiée au sein du SSR du CHRU de Tours. ....	107
Tableau 9 – Tableau récapitulatif des autres comorbidités au sein de la population du SSR incluse dans l'étude. ....	113
Tableau 10 – Description des principales caractéristiques de la population étudiée. ....	137
Tableau 11 – Description des principaux paramètres biologiques de la population étudiée. ....	137
Tableau 12 - Analyse univariée des facteurs liés à un sur-risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 au sein de la population de l'étude. ....	139
Tableau 13 - Analyse multivariée des facteurs liés à un sur-risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 au sein de la population de l'étude. ....	140

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>
-------------------------------

- **25-OH-Vitamine D** : 25-hydroxy-vitamine D.
- **ACE : EC** : Enzyme de Conversion
- **AD3C** : AntiDépresseurs tri-cycliques.
- **AD4C** : AntiDépresseurs tétra-cycliques.
- **AOMI** : Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs.
- **ARA2** : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine 2.
- **ARNm** : Acide RiboNucléique Messenger
- **ARS** : Agence Régionale de Santé
- **CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire.
- **COVID-19** : *CoronaVirus Disease 19*.
- **CSF** : *Colony-Stimulating Factors*
- **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire.
- **EC** : Enzyme de Conversion
- **EMA** : *European Medecines Agency*.
- **FA** : Fibrillation Auriculaire.
- **FDA** : *Food and Drug Administration*.
- **HCoV-229E** : *Human Coronavirus 229E*.
- **HCoV-HKU1** : *Human Coronavirus HKU1*.
- **HCoV-NH** : *Human Coronavirus New Haven*.
- **HCoV-NL63** : *Human Coronavirus NL63*.
- **HCoV-OC43** : *Human Coronavirus OC43*.
- **HE** : *Hémagglutinin-esterase*.
- **HTA** : HyperTension Artérielle
- **HTO** : HypoTension Orthostatique.
- **ICTV** : *International Committee on Taxonomy of Viruses*, Comité International de Taxonomie des Virus.
- **IDM** : Infarctus Du Myocarde.
- **IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.
- **IFN** : InterFéron
- **IR** : Insuffisance Rénale.
- **IRSNA** : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline.
- **ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.

- **LBA** : Lavage BronchoAlvéolaire
- **MCP** : *Monocyte Chemoattractant Protein*
- **MERS-CoV** : *Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus*, coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **OR** : *Odds Ratio*.
- **Protéine S** : protéine de surface, *spike glycoprotein*.
- **RdRp** : *RNA-dependent RNA polymerase*, ARN polymérase ARN-dépendante.
- **RGO** : Reflux Gastro-Œsophagien.
- **RR** : Risque Relatif.
- **RT-PCR** : Réaction en chaîne par polymérase avec transcription inverse
- **SARS-CoV-1** : *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 1*, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère, apparu en novembre 2002.
- **SARS-CoV-2** : *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*.
- **SHA** : Solution Hydro Alcoolique.
- **SRAA** : Système Rénine Angiotensine Aldostérone.
- **SSR** : Soins de Suite et de Réadaptation.
- **TDM** : TomoDensitométrie.
- **TMPRSS2** : *transmembrane protease serine 2*.
- **TROD** : Test Rapide d'Orientation Diagnostique.
- **TVP** : Thrombose Veineuse Profonde.
- **VRS** : Virus Respiratoire Syncytial.

## INTRODUCTION

La fin de l'année 2019 a été marquée par l'apparition d'un nouveau virus de la famille des coronavirus, le SARS-CoV-2, dont l'origine se situe dans la province de Wuhan, en Chine. Très vite et dès le début de l'année 2020, la circulation du virus se répand à travers le globe et des cas, dans un premier temps sporadiques, sont détectés sur les cinq continents avant de devenir très nombreux, causant de nombreux décès partout sur le globe.

Cette pandémie inédite a contraint la communauté scientifique à étudier le SARS-CoV-2 en un temps restreint, afin de mettre en place une stratégie de santé publique adaptée à l'infection pour diminuer au maximum les nouveaux cas de contamination : très rapidement, les services hospitaliers et de réanimation ont été saturés et la baisse des contaminations a été un enjeu majeur de la politique mise en place.

La pandémie de SARS-CoV-2 a également permis des innovations thérapeutiques, notamment dans la conception des vaccins, mis sur le marché en un temps record, et l'apparition d'une nouvelle stratégie vaccinale, les vaccins basés sur l'ARNm.

Dans la première partie de ce travail, nous allons nous intéresser aux caractéristiques de ce nouveau virus en le plaçant dans l'histoire des coronavirus avant d'évoquer la biologie du SARS-CoV-2, la physiopathologie et les manifestations cliniques de la maladie associée au virus, la COVID-19, les méthodes possibles pour son diagnostic et les traitements disponibles pour la prise en charge des malades.

Dans la seconde partie de ce travail, nous nous intéresserons au cas d'un service hospitalier de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, considéré comme « *cluster* » de contamination lors de la « première vague » de l'épidémie en France et rechercherons à mettre en lumière une éventuelle protection face à la contamination par le SARS-CoV-2 en fonction des thérapeutiques utilisées dans le service, des paramètres biologiques et des caractéristiques des patients.

Il est par ailleurs important de noter que ce travail de recherche bibliographique et statistique traite d'un sujet d'actualité en constante évolution : les informations présentes dans ce travail sont basées sur l'état des connaissances de la maladie de la COVID-19 et du SARS-CoV-2 de décembre 2019 à avril 2021.



# PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## I. Historique, taxonomie et épidémiologie

### A. Taxonomie des coronavirus

D'après le Comité International de Taxonomie des Virus (*International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV*), les coronavirus font partie de l'ordre des *Nidovirales*, du sous ordre des *Cornidovirineae*, de la famille des *Coronavirinae* et de la sous-famille des *Orthocoronavirinae*. Aujourd'hui, la classification des coronavirus consiste en quatre genres : les *alphacoronavirus*, les *betacoronavirus*, les *gammacoronavirus* et les *deltacoronavirus*. Cette classification est basée sur la structure génétique des virus et leurs relations phylogénétiques<sup>1,2</sup>. Sur la Figure 1 ci-dessous, les *alphacoronavirus* sont représentés en violet clair, les *betacoronavirus* en rose, les *gammacoronavirus* en vert et les *deltacoronavirus* en bleu.

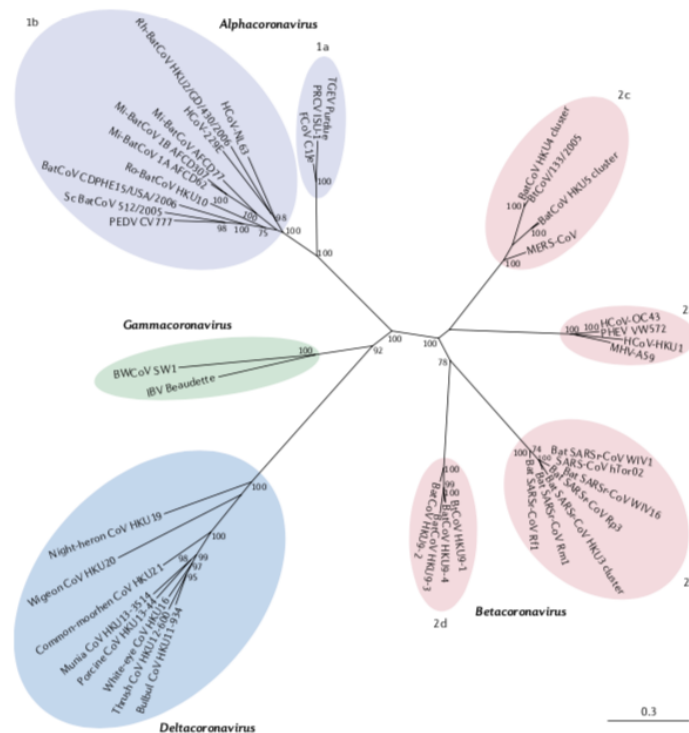


Figure 1 - Arbre phylogénétique de la relation entre les coronavirus.

<sup>1</sup> Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. J Virol. avr 2012;86(7):3995-4008.

<sup>2</sup> Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.

L'arbre phylogénétique est basé sur les similitudes des séquences génétiques des régions codantes des ARN polymérases dépendantes des ARN des coronavirus représentés.

Les *alphacoronavirus* (en violet clair) et les *betacoronavirus* (en rose) n'infectent que les mammifères alors que les *gammacoronavirus* (en vert) et les *deltacoronavirus* (en bleu) peuvent infecter aussi bien les oiseaux que les mammifères.

D'après les analyses génétiques réalisées jusqu'ici, il a été montré que tous les coronavirus humains ont une origine animale par la présence d'anticorps chez les espèces associées : les virus SARS-CoV-1, MERS-CoV, HCoV-NL63 et HCoV-229E sont considérés comme étant originaires des chauves-souris<sup>3</sup> alors que les virus HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 sont originaires des rongeurs<sup>4</sup>. Les chauves-souris sont par ailleurs le principal réservoir des *alphacoronavirus* et des *betacoronavirus*<sup>5</sup>.

Parmi les coronavirus humains, les HCoV-NL63 et HCoV-229E sont des *alphacoronavirus*, les SARS-CoV-1, MERS-COV, HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 sont des *betacoronavirus*<sup>5</sup>.

---

<sup>3</sup> Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. juin 2016;24(6):490-502.

<sup>4</sup> Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol. janv 2017;25(1):35-48.

<sup>5</sup> Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. J Virol. avr 2012;86(7):3995-4008.

## B. Historique des coronavirus

Les coronavirus peuvent provoquer des maladies aussi bien chez les animaux que chez les humains. L'expression clinique de ces virus est très variée. Les coronavirus les plus étudiés jusqu'alors étaient les *betacoronavirus*, dont le « murine coronavirus » (MuCov) cause chez la souris murine des hépatites<sup>6</sup>.

Les premiers coronavirus humains sont apparus au cours de années 1960. A cette époque, les rhumes communs sont causés par différents groupes de virus comme les adénovirus, les myxovirus (dont font partie les virus influenza, para-influenza et le Virus Respiratoire Syncytial, VRS), les entérovirus et les rhinovirus<sup>7</sup>. En 1962, une étude au sein de l'internat d'une école a montré la présence de virus jusqu'ici inconnus causant des symptômes de rhume. Les méthodes de culture et d'identification de l'époque ne permettaient pas de détecter ces virus qui n'étaient ni le VRS ni le virus para-influenza, habituellement isolés pour les mêmes symptômes<sup>8</sup>.

La première découverte fut celle de Tyrell et Byone en 1965. Un virus inconnu, qu'ils ont nommé B814, a été retrouvé dans la trachée d'un patient adulte qui ne présentait que les symptômes d'un simple rhume<sup>7</sup>. En effet, une nouvelle méthode de culture artificielle de tissu, appliquée à des cellules embryonnaires de trachée humaine maintenues à 33°C a permis de cultiver le virus<sup>8</sup>. Le virus B814 semble aujourd'hui ne plus circuler dans la population humaine.

Au milieu des années 1960, Hamre et Procknow ont également découvert un autre virus inconnu, baptisé 229E ou HCoV-229E. Le virus B814 et le virus 229E n'étaient semblables génétiquement ni aux myxovirinae ni aux paramyxovirinae, familles virales associées jusqu'alors aux rhumes.

---

<sup>6</sup> Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. Adv Virus Res. 2011;81:85-164.

<sup>7</sup> Tyrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. Br Med J. 5 juin 1965;1(5448):1467-70.

<sup>8</sup> Kendall EJC, Bynoe ML, Tyrell DAJ. Virus Isolations from Common Colds Occurring in a Residential School. Br Med J. 14 juill 1962;2(5297):82-6.

Le deuxième coronavirus découvert au cours des années 1960 est le HCoV-OC43. Le terme « OC » signifie que ce virus a été cultivé grâce à des cultures d'organes<sup>9</sup>.

HCoV-229E et HCoV-OC43 étaient jusqu'au début des années 2000 les deux seuls coronavirus humains connus. Ils causaient seulement des symptômes communs de rhumes, excepté chez les enfants, les sujets âgés et les sujets immunodéprimés chez qui les symptômes pouvaient être plus sévères. Par conséquent, l'intérêt porté aux coronavirus en santé humaine était jusqu'alors limité<sup>10</sup>.

En novembre 2002, un syndrome respiratoire sévère, le « *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* » communément appelé SRAS-CoV puis SARS-CoV-1 à partir de 2020 pour le différencier du virus SARS-CoV-2, a émergé depuis le sud de la Chine avant de s'étendre à 29 pays en Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe et Asie. Le premier cas de la maladie remonte à la fin de l'année 2002 dans la province de Guangdong en Chine<sup>11</sup>. Il s'agit de la première épidémie à l'échelle mondiale du 21ème siècle<sup>12</sup>. Le taux de mortalité de la maladie a alors atteint de 10 à 50 % dans les populations infectées, selon l'âge et les co-morbidités des sujets atteints<sup>10</sup>.

Cette maladie se caractérise par une pneumonie atypique et sévère avec comme symptomatologie une forte fièvre, des tremblements, un malaise général et des myalgies suivies de dyspnée et d'une diminution de la saturation sanguine en oxygène<sup>13</sup>.

Bien que l'origine animale du virus ne fasse aucun doute, le réservoir du virus n'a toujours pas été clairement identifié. Au début de l'épidémie, presque tous les patients atteints par le SARS-CoV-1 avaient été exposés à des animaux avant le début des symptômes<sup>14</sup>. La civette palmiste à masque (*Paguma larvata*) est le principal animal mis en cause (Figure 2 ci-dessous).

---

<sup>9</sup> Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery: The Pediatric Infectious Disease Journal. nov 2005;24(Supplement):S223-7

<sup>10</sup> Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2013;11(12):836-48.

<sup>11</sup> Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 15 mars 2020;16(10):1686-97.

<sup>12</sup> LAM W, ZHONG N, TAN W. Overview on SARS in Asia and the World. Respiriology. nov 2003;8(Suppl 1):S2-5.

<sup>13</sup> Zhong NS, Zeng GQ. Our Strategies for Fighting Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Am J Respir Crit Care Med. juill 2003;168(1):7-9.

<sup>14</sup> Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.



*Figure 2 - Photographie de civette palmiste à masque, hôte intermédiaire du SARS-CoV-1<sup>15</sup>.*

Des études génétiques chez cet animal ont été effectuées et ont montré qu'une séquence de 29 nucléotides présente dans l'ARN du virus prélevé chez la civette palmiste n'est pas retrouvée dans l'ARN du virus prélevé chez l'Homme<sup>16</sup>. Toutefois, des anticorps anti-SARS-CoV-1 ont été retrouvés chez cet animal. Ces mêmes anticorps ont également été retrouvés chez des marchands de civette palmiste à masque sur un marché, montrant le lien entre la civette palmiste à masque et l'arrivée du virus chez l'Homme<sup>14</sup>. Par ailleurs, la recherche du réservoir du SRAS-CoV-1 a permis l'expansion de la banque de données des coronavirus connus<sup>17</sup>.

La chauve-souris, quant à elle, semble être un réservoir du SARS-CoV-1 car beaucoup de variétés semblables au SARS-CoV-1 proviennent de cette animal<sup>18</sup>.

Au total, l'épidémie de SARS-CoV-1 aura causé officiellement 8 096 cas et 774 décès, soit une mortalité de 9,56%. Durant cette épidémie, il avait été estimé qu'un cas de SARS-CoV-1 contaminait approximativement deux autres personnes<sup>19</sup>.

<sup>15</sup> Paguma larvata, masked palm civet - Kaeng Krachan National Park. Photo by Thai National Parks, Thailand.

<sup>16</sup> Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery: The Pediatric Infectious Disease Journal. nov 2005;24(Supplement):S223-7.

<sup>17</sup> Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2013;11(12):836-48.

<sup>18</sup> de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.

<sup>19</sup> Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 15 mars 2020;16(10):1686-97.

Entre 2003 et 2005, 5 nouveaux coronavirus ont été découverts. En 2004, Van der Hoek a mis en évidence un coronavirus (NL63, HCoV-NL63) chez une fillette de 7 mois aux Pays-Bas présentant comme symptômes un coryza, une conjonctivite, de la fièvre et une bronchite<sup>20, 21</sup>.

En 2005, de nouveaux coronavirus semblables au SARS-CoV-1 ont été découverts. Ils ont été nommés « *SARS-like coronaviruses* » chez les rhinolophes<sup>22</sup>. Ces découvertes laissent supposer que la civette palmiste à masque serait en réalité seulement un hôte intermédiaire et que le réservoir du SARS-CoV-1 serait plutôt la chauve-souris (*Chiroptera*) (figure 3 ci-dessous). En réalité, beaucoup d'autres coronavirus semblables au SARS-CoV-1 ont été découverts dans des provinces de Chine mais aussi en Europe, en Afrique et en Asie du sud-est<sup>23</sup>.



*Figure 3 - Photographie de chauve-souris (Chiroptera), réservoir des virus SARS-CoV et MERS-CoV.*

En 2005, Esper découvre le HCoV-NH chez des enfants de moins de 5 ans originaire de New Haven dans le Connecticut (Etats-Unis) dont un enfant de 6 mois chez qui le

<sup>20</sup> Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med. 2004;10(4):368-73.

<sup>21</sup> Abdul-Rasool S, Fielding BC. Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63. Open Virol J. 25 mai 2010;4:76-84.

<sup>22</sup> Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi H-W, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Proc Natl Acad Sci U S A. 27 sept 2005;102(39):14040-5.

<sup>23</sup> Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.

diagnostic de la maladie de Kawasaki a aussi été fait suite à l'infection<sup>24</sup>. HCoV-NH fut renommé par la suite HCoV-HKU1.

En juin 2012, dix ans après la découverte du SARS-CoV-1, un homme d'Arabie Saoudite est mort d'une pneumonie aiguë associée à une insuffisance rénale. Un nouveau coronavirus a été isolé de ses expectorations. La recherche du réservoir de ce nouveau virus s'est d'abord tournée vers la chauve-souris, réservoir de beaucoup de coronavirus humains, mais une analyse sérologique de dromadaires (*Camelus dromedarius*) en Oman, dans les Îles Canaries et au Qatar a montré la présence d'anticorps contre ce nouveau virus chez cet animal prouvant que le dromadaire représenterait un hôte intermédiaire du virus<sup>25</sup> (figure 4 ci-dessous).



*Figure 4 - Photographie de dromadaire (Camelus dromedarius), hôte intermédiaire du MERS-CoV<sup>26</sup>.*

---

<sup>24</sup> Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. J Infect Dis. 15 févr 2005;191(4):499-502.

<sup>25</sup> Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke G-J, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. The Lancet Infectious Diseases. oct 2013;13(10):859-66.

<sup>26</sup> Dromedary camel in outback Australia, near Silverton, NSW



Ce coronavirus a été baptisé MERS-CoV. De juin 2012 à avril 2016, il y a eu 1 728 cas confirmés de MERS-CoV et 624 morts dans 27 pays<sup>27</sup>, soit un taux de mortalité de 36,11%.

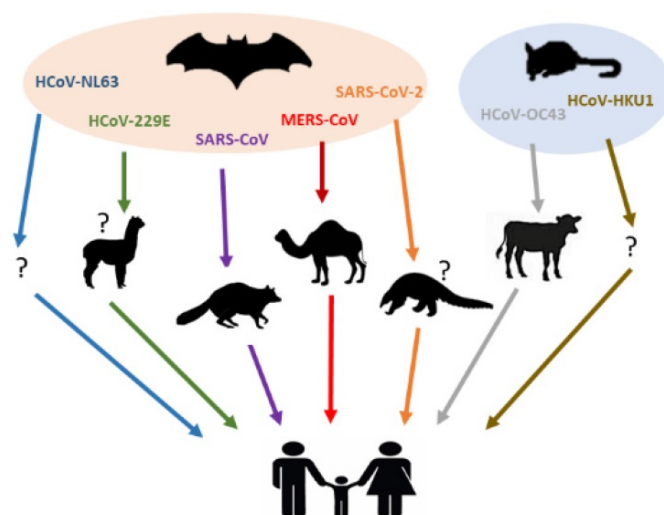


Figure 5 - Les hôtes animaux des coronavirus humains.

Pour résumer, les coronavirus HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV 2 ont pour origine la plus probable la chauve-souris alors que les coronavirus HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 ont pour origine les rongeurs<sup>28</sup> (figure 5 ci-dessus).

Ci-dessous (tableau 1), un résumé des différents coronavirus humains aujourd'hui recensés dans le monde.

Tableau 1 - Tableau comparatif des différents coronavirus humains.

	HCoV-229E	HCoV-OC43	SARS-CoV-1	HCoV-NL63	HCoV-HKU1	MERS-CoV	SARS-CoV-2
<b>Découverte</b>	1965	Années 1960	2002	2004	2005	2012	2019
<b>Classification</b>	Alpha-CoV	Beta-CoV	Beta-CoV	Alpha-CoV	Beta-CoV	Beta-CoV	Beta-CoV
<b>Période d'incubation</b>	2 à 5 jours	2 à 5 jours	2 à 11 jours	2 à 4 jours	2 à 4 jours	2 à 13 jours	2 à 6 jours
<b>Transmission</b>	Gouttelettes respiratoires, surfaces contaminées						

<sup>27</sup> de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.

<sup>28</sup> Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 15 mars 2020;16(10):1686-97.



### C. Origine du virus SARS-CoV-2

Des études génétiques ont montré des similitudes dans le patrimoine génétique du SARS-CoV-2 humain et d'un coronavirus isolé chez la chauve-souris, le virus RaTG13/2013. Ce virus isolé chez la chauve-souris présente également des similitudes avec un coronavirus isolé chez le pangolin (*Manidae*) (figure 6 ci-dessous), nommé le Pangolin-CoV. Le Pangolin-CoV et le SARS-CoV-2 ont un patrimoine génétique similaire à 91,02%. La similitude du patrimoine génétique entre le SARS-CoV-2 et le virus RaTG13/2013 de la chauve-souris est de 96,2%<sup>29</sup>.



Figure 6 - Photographie d'un pangolin (*Manidae*), vecteur animal du SARS-CoV-2.

<sup>29</sup> Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Current Biology. avr 2020;30(7):1346-1351.e2.

La figure 7 ci-dessous est une comparaison du patrimoine génétique du SARS-CoV-2, du Pangolin-CoV et du virus RaTG13/2013 de la chauve-souris.

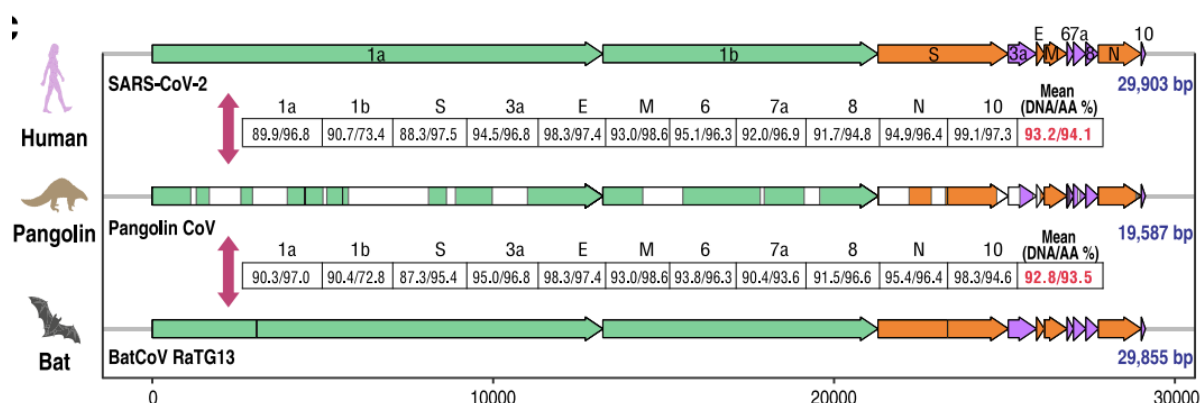


Figure 7 - Comparaison de l'organisation des génomes des SARS-CoV-2, Pangolin-CoV et du RaTG13/2003 de la chauve-souris<sup>30</sup>.

Cette comparaison montre que l'alignement des gènes du Pangolin-CoV avec ceux du SARS-CoV-2 est identique à 76,9%. Plus précisément, la séquence nucléotidique des gènes du Pangolin-CoV est identique à celle du SARS-CoV-2 à 93,2% et les séquences en acides aminés sont semblables à 94,1%.

En regardant la similitude de certains gènes caractéristiques du virus, dont le gène codant pour la protéine S (*spike protein*, protéine de surface) du virus, on se rend compte que la similitude est de 97,5% en ce qui concerne la séquence nucléotidique et 95,4% en ce qui concerne la composition en acides aminés.

Ces résultats semblent indiquer que le Pangolin-CoV serait l'origine commune du RaTG13/2003 de la chauve-souris et du SARS-CoV2.

Il s'avère que les chauves-souris et les pangolins partagent un lieu de vie commun : les arbres fruitiers de la famille des bégoniacées. En effet, les chauves-souris se nourrissent des fruits produits par ces arbres et défèquent dans les arbres, et les pangolins se nourrissent des fourmis elles-mêmes attirées par les fruits de ces arbres.

<sup>30</sup> Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Current Biology. avr 2020;30(7):1346-1351.e2.

Par conséquent, il est possible que la chauve-souris ait infecté le pangolin, ou inversement.

La viande de pangolin est elle-même consommée sur les marchés asiatiques, dont celui de Wuhan, d'où ont émergé les premiers cas de COVID-19 chez l'humain.

La particularité du SARS-CoV-2 humain est de présenter un site de clivage de sa protéine de surface, appelée *spike protein*, en deux sites distincts S1 et S2. Ce site de clivage était inédit chez les coronavirus et n'était retrouvé ni chez le coronavirus du pangolin ni chez le virus RaTG13/2013 isolé chez la chauve-souris. Ce site de clivage ne résulte pas d'une mutation d'un gène pré-existant mais de l'insertion d'un codon à un endroit bien particulier du génome viral<sup>31</sup>. Ce site de clivage particulier est aussi retrouvé au sein du patrimoine génétique du MERS-CoV et de certains Alphacoronavirus, Betacoronavirus et Gammacoronavirus, laissant planer le doute sur l'origine réelle du SARS-CoV-2. Ces découvertes peuvent laisser penser que le SARS-CoV-2 pourrait avoir une origine plus complexe : une combinaison entre le Pangolin-CoV, le RaTG13/2013 et d'autres coronavirus des familles des Alphacoronavirus, Betacoronavirus et Gammacoronavirus<sup>32</sup>.

La figure 8 ci-après est une représentation de la séquence en acides aminés du site de clivage de la protéine S de différents coronavirus. Le site de clivage du SARS-CoV-2 (appelé Beta-CoV/Wuhan sur la figure) possède une combinaison de quatre acides aminés « SPRR » pour sérine, proline, arginine, arginine. L'encadré jaune montre que cette combinaison est retrouvée au sein de toutes les séquences de SARS-CoV-2 qui ont été étudiées. En revanche, cette combinaison n'est ni retrouvée au sein du patrimoine génétique du Pangolin-CoV ni au sein du patrimoine génétique du RaTG13/2013 de la chauve-souris, qui possèdent un site de clivage à la protéine S différent, retrouvé aussi au sein du SARS-CoV-2 par ailleurs, et encadré en vert sur la figure.

---

<sup>31</sup> Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. avr 2020;26(4):450-2.

<sup>32</sup> Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*. avr 2020;30(7):1346-1351.e2.



## D. Apparition de variations au virus initial

A partir de la fin 2020, plusieurs variants au virus initial SARS-CoV-2 sont apparus, résultant de mutations au sein du patrimoine génétique du virion initial. Même si beaucoup de variations ont été observées au cours des mois, trois variants principaux sont notables :

- Le variant émergeant du Royaume-Uni, également appelé 20I/501Y.V1,
- Le variant émergeant d'Afrique du Sud, également appelé 20H/501Y.V2,
- Le variant émergeant du Brésil.

L'apparition de ces trois variants résulte d'une mutation par substitution d'un acide aminé, l'asparagine (N), par un autre acide aminé, la tyrosine (Y), en position 501 du patrimoine génétique du virion initial. Cette mutation a donc été baptisée N501Y. Cette mutation a pour effet de modifier une partie de la protéine S, rendant la liaison entre cette protéine et le récepteur ACE2 des cellules cibles meilleure. Par conséquent, la mutation N501Y rend ce variant plus contagieux. Toutefois, ces trois mutations semblent être apparues de manière indépendante, donnant naissance à trois lignées différentes :

- La lignée B.1.1.7, provenant du variant britannique,
- La lignée B.1.351, provenant du variant sud-africain,
- La lignée P1, provenant du variant brésilien.

Ces 3 lignées appartiennent à une même lignée « mère », la lignée B.1, issue d'une autre mutation par substitution, baptisée D614G, résultant de la substitution d'un acide aspartique par une glycine en position 614, apparue précocement après le début de la pandémie<sup>34</sup>.

---

<sup>34</sup> CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>

D'autres mutations sont également présentes au sein des différents variants :

- Sur le variant britannique : la mutation P681H, substitution d'une proline par une histidine en position 681, responsable d'une surproduction de protéine S par les cellules infectées.
- Sur les variants sud-africain et brésilien : la mutation E484K, substitution d'un acide glutamique par une lysine et position 484, responsable d'une modification de la forme de la protéine S, qui pourrait conférer au virus une résistance face aux anticorps synthétisés à la suite d'une première infection ou une vaccination.
- Sur le variant sud-africain : la mutation K417N, substitution d'une lysine par une asparagine, responsable d'une meilleure liaison de la protéine S aux récepteurs ACE2 des cellules cibles.
- Sur le variant brésilien : la mutation K417T, substitution d'une lysine par une thréonine, favorisant la transmission virale.

## **E. Épidémiologie de la crise COVID-19 en France**

### **1) Généralités épidémiologiques**

Durant la période du 10 janvier 2020 au 24 janvier 2020, neuf cas possibles ont été identifiés en France, dont trois ont été confirmés positifs à la COVID-19.

Le premier cas d'infection en France est un homme de 48 ans. Il revenait d'un voyage professionnel en Chine dans différentes villes incluant Wuhan. Les premiers symptômes (fièvre, céphalées et toux) sont apparus le 16 janvier 2020. Le 22 janvier 2020, il revient en France en passant par Shangaï, Qingdao et l'aéroport Charles de Gaulle avant de se rendre à Bordeaux. Il consulte son médecin traitant le 23 janvier 2020 qui suspecte une infection à la COVID-19 et l'adresse à l'hôpital de Bordeaux où il sera isolé et testé. Le test s'avère positif au SARS-CoV 2. Durant son voyage à Wuhan, il rapporte n'être allé dans aucun magasin, ni avoir été en contact avec des animaux ou des personnes malades.

Le deuxième cas d'infection en France est un touriste chinois originaire de Wuhan et de passage à Paris. Il arrive en France le 19 janvier 2020 et développe une fièvre, des tremblements, une fatigue et une toux le 23 janvier 2020. Le 24 janvier 2020, il est adressé par le centre SAMU-centre 15 à un hôpital régional qui confirme le diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 le même jour.

Dans la période de mars 2020 à avril 2021, période de rédaction de cette étude, plus de 5 067 000 personnes ont été confirmées positives à la COVID-19 en France et 99 163 personnes sont décédées de la maladie en France, soit un taux de mortalité d'environ 1,9%.

En France, de mars 2020 à avril 2021, l'épidémie de COVID-19 s'est déroulée en trois « vagues » successives, donnant lieu à des restrictions et mesures gouvernementales au cours de chacune d'entre elles afin d'enrayer la progression de l'épidémie. Pour caractériser ces trois « vagues », le paramètre le plus parlant est le taux d'admission aux urgences pour COVID-19. En effet, durant les premiers mois de l'épidémie, les tests de diagnostic par RT-PCR naso-pharyngés n'étaient pas assez répandus, ne

permettant pas d'évaluer l'ampleur de la première vague en nombre de cas positifs. La figure 9 ci-dessous est un graphe montrant le taux quotidien d'admission aux urgences pour motif de COVID-19 sur la période de mars 2020 à avril 2021. On aperçoit nettement les trois « vagues » de l'épidémie au printemps 2020, à l'automne 2020 et au printemps 2021 en utilisant cet indicateur.

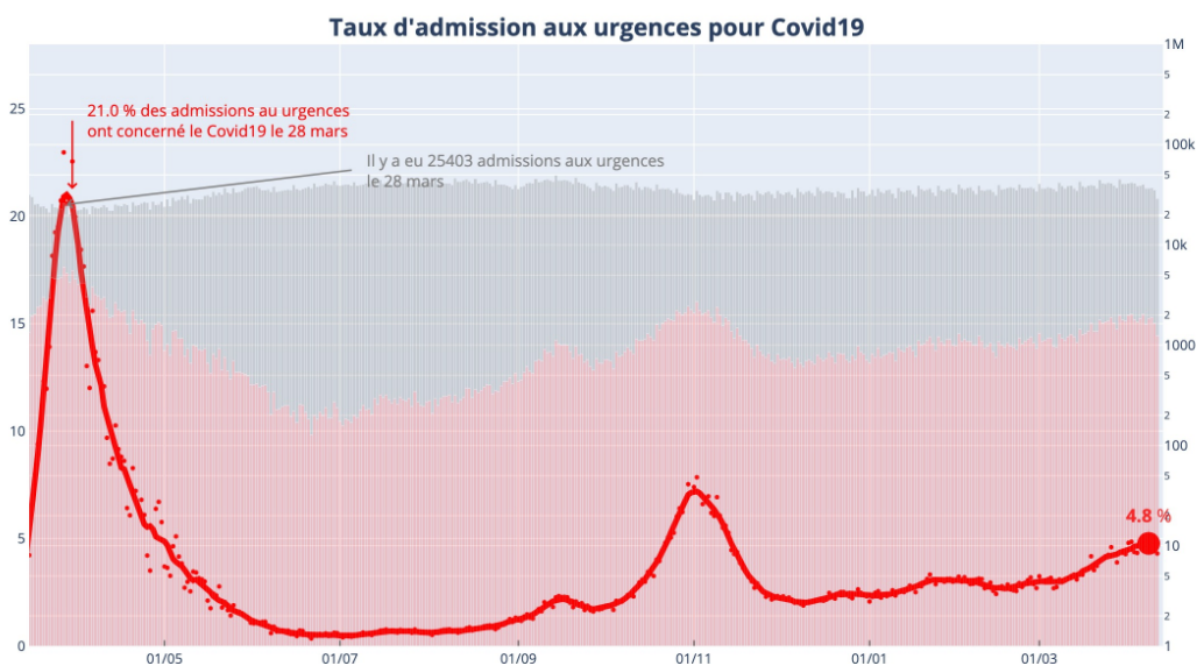


Figure 9 - Taux d'admission aux urgences pour motif de COVID-19 (source : covidtracker.fr).

## 2) Paramètres épidémiologiques utilisés

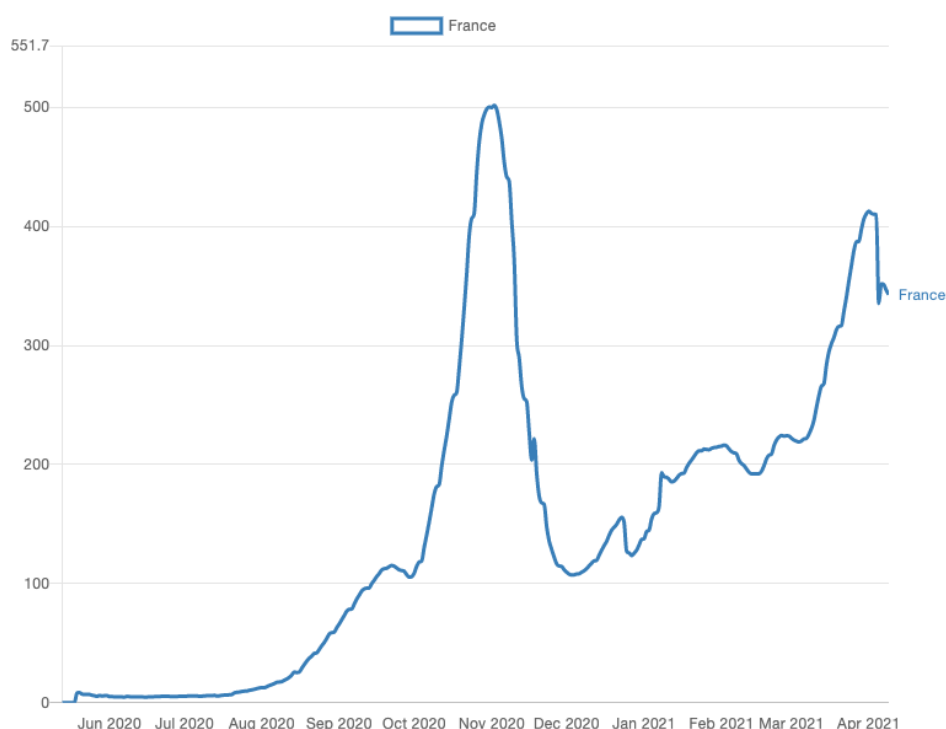
Pour caractériser l'épidémie, différents paramètres ont été utilisés par les autorités et les épidémiologistes :

- Le taux d'incidence,
- Le taux de reproduction R effectif,
- Le taux de positivité,
- La saturation des services hospitaliers,
- Le nombre de décès dus à la maladie.



### a) Le taux d'incidence

L'incidence de la maladie correspond au nombre de tests positifs sur une semaine ramené à 100 000 habitants.



*Figure 10 - Taux d'incidence de la COVID-19 de juin 2020 à avril 2021 en France (source : covidtracker.fr).*

La figure 10 ci-dessus est un graphe représentant le taux d'incidence de la COVID-19 de juin 2020 à avril 2021 en France, c'est-à-dire le nombre de cas positifs par semaine pour 100 000 habitants en France. Ce graphe ne prend pas en compte la situation avant juin 2020 car la stratégie politique du « tester, alerter, isoler » n'était pas encore en place. En effet, avant juin 2020, les tests de dépistage par RT-PCR ou antigéniques n'étaient pas encore disponibles à grande échelle.

Ce graphe montre une stagnation du nombre de tests positifs durant l'été 2020 puis une augmentation soudaine à partir de la fin de l'été 2020 et du début de l'automne 2020, correspondant à la « seconde vague » épidémique. Le pic d'incidence de cette seconde vague est atteint courant novembre avec une incidence d'environ 500 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Puis, durant la deuxième partie du mois de

novembre 2020, l'incidence a brutalement diminué atteignant un peu plus de 100 nouveaux cas pour 100 000 habitants début janvier 2021. Cette diminution brutale concorde avec le second confinement mis en place en novembre 2020. Par la suite, de janvier 2021 à mars 2021, l'incidence a augmenté progressivement atteignant un peu plus de 200 nouveaux cas pour 100 000 habitants début mars 2021 avant de connaître une nouvelle forte hausse durant le mois de mars 2021, atteignant plus de 400 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

### b) Le taux de reproduction $R$ effectif

Le taux de reproduction  $R$  effectif du virus est une moyenne correspondant au nombre de nouveaux cas induits par un cas positif à la maladie. Si  $R$  est inférieur à 1, alors un cas positif à la maladie infecte moins d'une autre personne et l'épidémie régresse. En revanche, si  $R$  est supérieur à 1, alors un cas positif à la maladie infecte plus d'une autre personne et l'épidémie progresse.

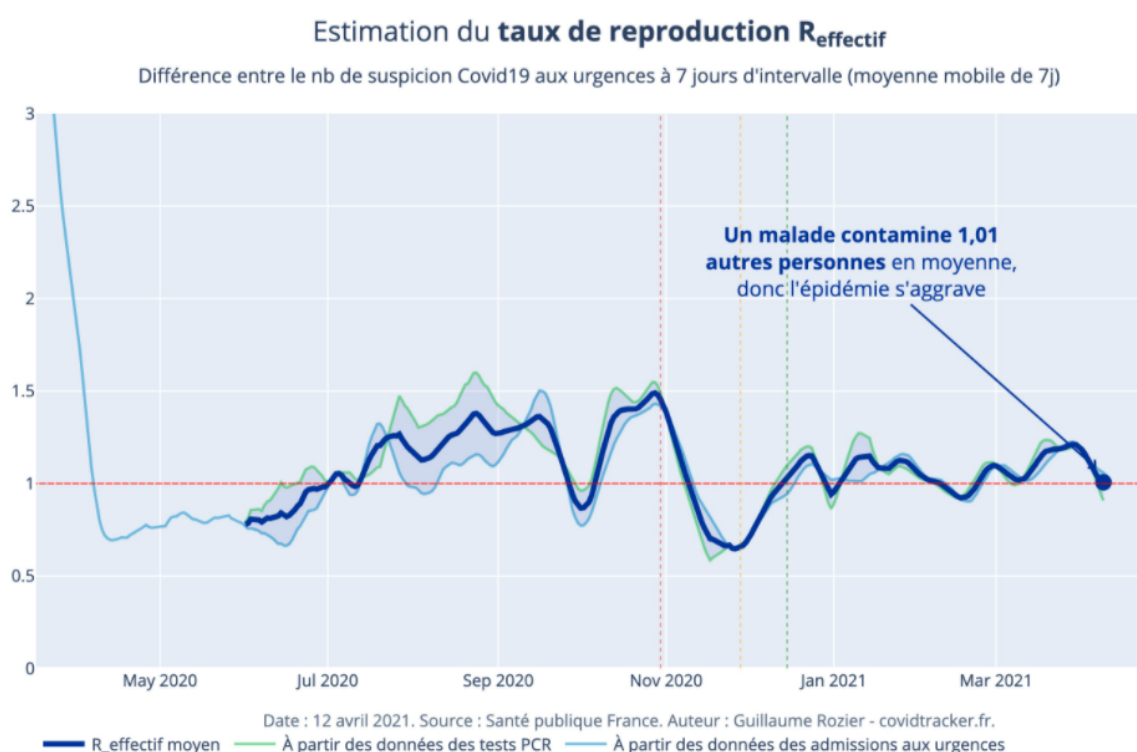


Figure 11 - Estimation du taux de reproduction  $R$  effectif du SARS-CoV-2 entre mai 2020 et avril 2021 en France (source : covidtracker.fr).

La figure 11 ci-dessus est un graphe représentant une estimation du taux de reproduction R effectif du SARS-CoV-2 entre mai 2020 et avril 2021 en France, c'est-à-dire le nombre de personne qu'un cas positif à la COVID-19 contamine à son tour. De juin 2020 à octobre 2020, ce taux R a connu une tendance croissante atteignant 1,4 en octobre 2020 avant de diminuer fortement fin octobre 2020, atteignant la valeur de 0,8. Par la suite, courant novembre 2020, ce taux a connu une forte augmentation atteignant 1,5 avant de diminuer à nouveau fortement jusqu'à 0,6 en décembre 2020. Depuis janvier 2021, le taux R fluctue autour de 1.

### c) Le taux de positivité

Le taux de positivité correspond au nombre de tests positifs en pourcentage par rapport au nombre de tests totaux effectués par date de prélèvement.

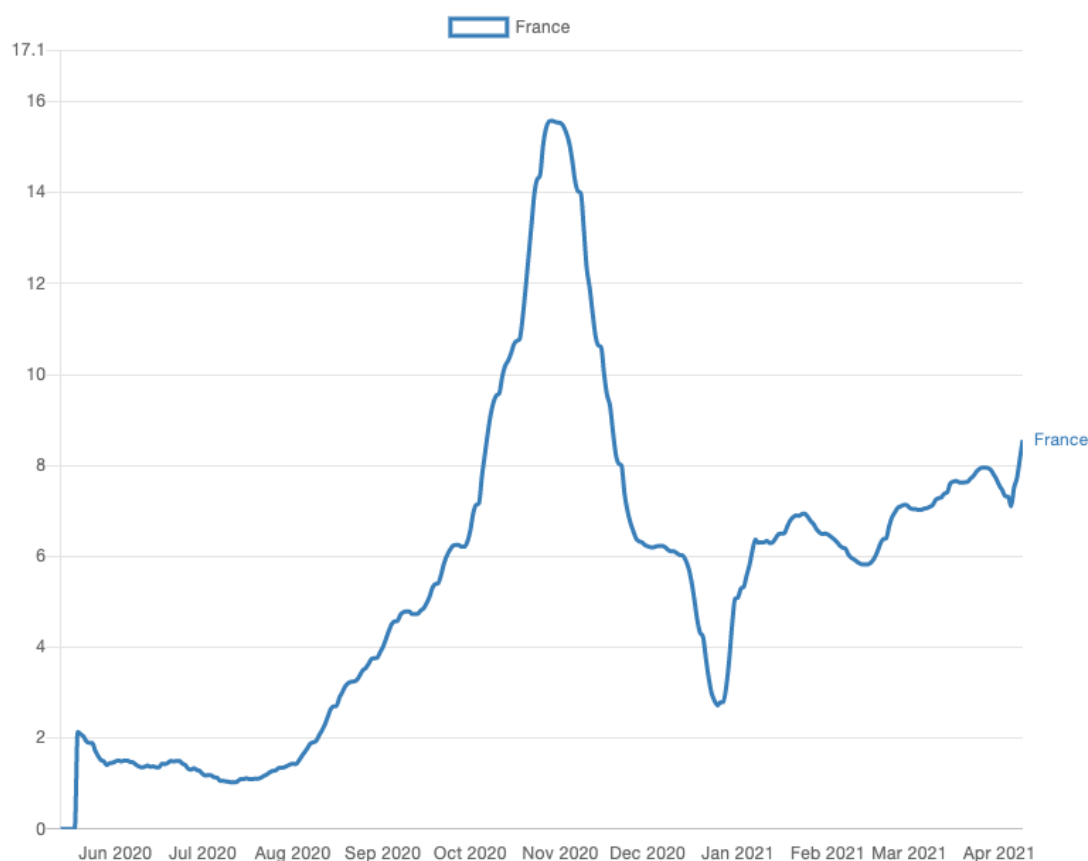


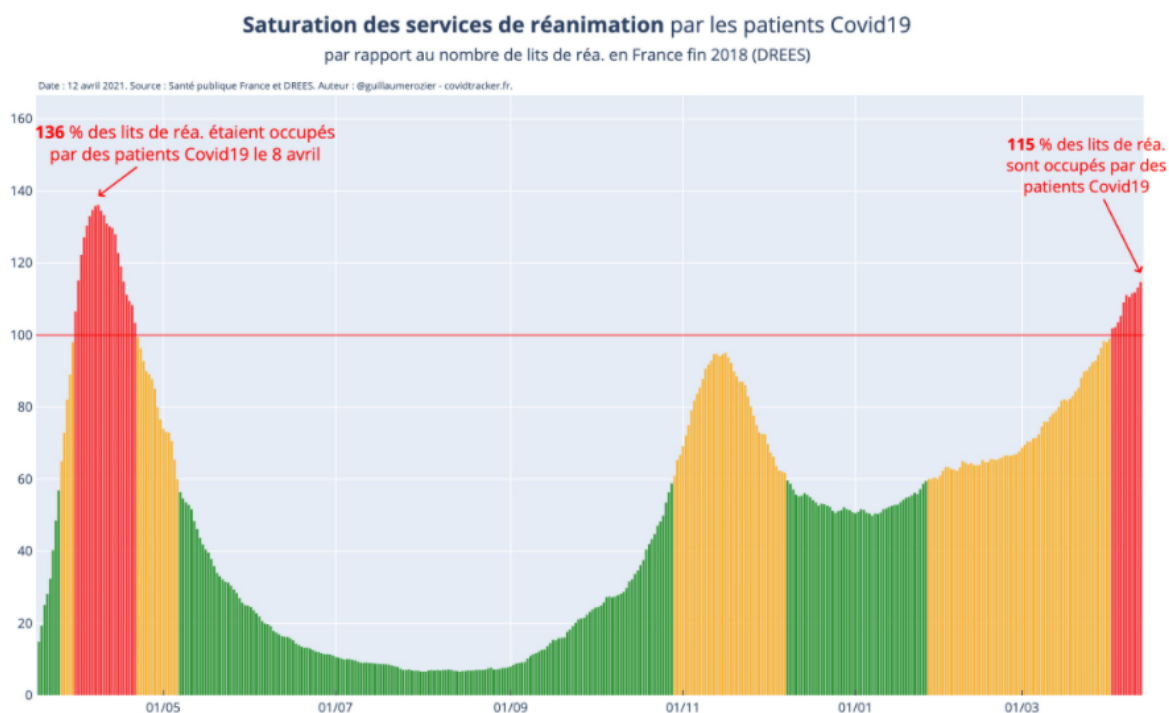
Figure 12 - Taux de positivité du SARS-CoV-2 entre juin 2020 et avril 2021 (source : covidtracker.fr).

La figure 12 ci-dessus est un graphe représentant le taux de positivité des tests de diagnostic par RT-PCR et antigéniques de juin 2020 à avril 2021 en France. Ce graphe ne prend pas en compte la situation avant juin 2020 car la stratégie politique du « tester, alerter, isoler » n'était pas encore en place. En effet, avant juin 2020, les tests de dépistage par RT-PCR ou antigéniques n'étaient pas encore disponibles à grande échelle.

Ce graphe montre une stabilité du taux de positivité inférieure à 2% durant les mois de juin et juillet 2020. Par la suite, à partir d'août 2020, le taux de positivité a rapidement augmenté atteignant 15,5% à la mi-novembre avant de décroître à nouveau atteignant 2,7% début janvier 2021. Par la suite, le taux de positivité a de nouveau augmenté moins brutalement qu'à l'automne 2020 jusqu'à 6,8% en janvier 2021. De janvier 2021 à fin mars 2021, le taux de positivité est resté constant entre 6 et 8% avant d'atteindre 9,5% courant avril 2021.

#### **d) La saturation des services de réanimation**

La saturation des services de réanimation est un marqueur épidémiologique important dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 car ce marqueur montre la capacité des services de réanimation français à prendre en charge les formes graves de la maladie nécessitant des soins importants.

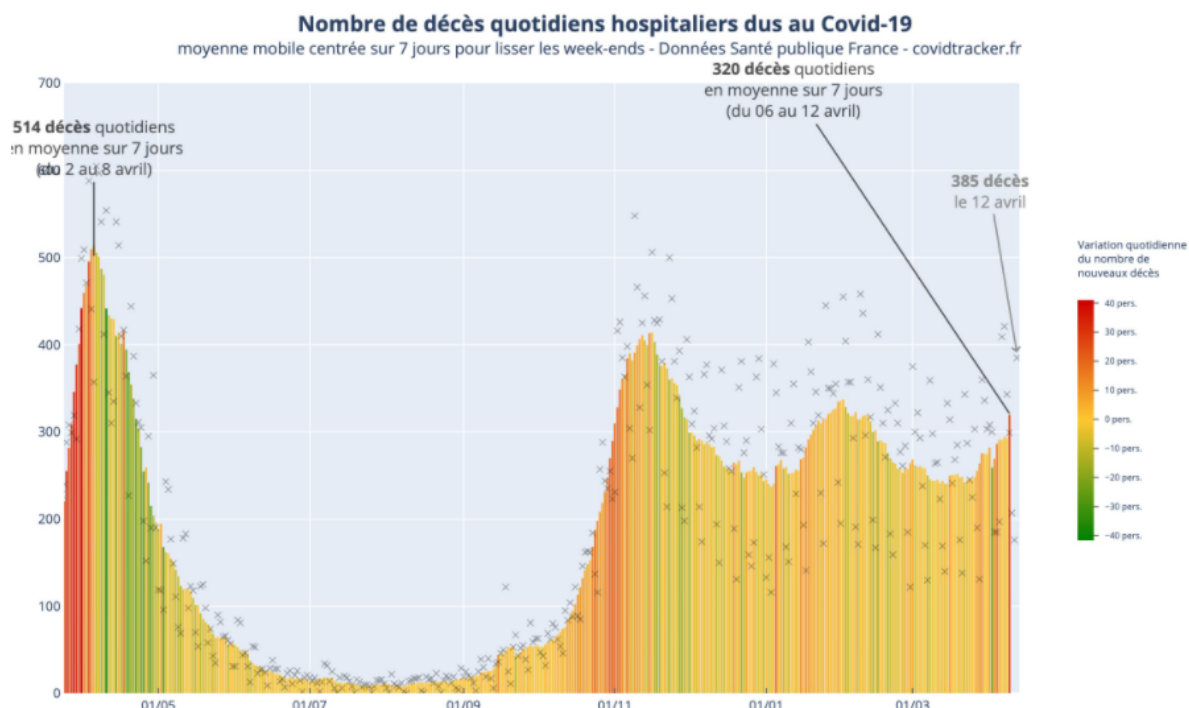


*Figure 13 - Saturation des services de réanimation par les patients admis pour cause de COVID-19 (source : covidtracker.fr).*

La figure 13 ci-dessus montre la saturation en pourcentage des services de réanimation français d'avril 2020 à avril 2021. La couleur verte met en évidence une saturation inférieure à 60%, la couleur orange une saturation comprise entre 60% et 100% et la couleur rouge une saturation supérieure à 100%. Durant cette période, la saturation des services de réanimation est passée à deux reprises au dessus de la barre des 100% de saturation : durant la « première vague » en avril 2020 et durant la « troisième vague » en avril 2021.

#### e) Le taux de mortalité de la maladie

Le nombre de décès quotidiens hospitaliers dus à la COVID-19 est une moyenne sur 7 jours. Cette moyenne permet de prendre en compte les décès survenus les week-ends qui sont répertoriés dans les données publiques seulement en début de semaine. Il doit être noté que les nombres de décès quotidiens en moyenne sur 7 jours présentés ici ne prennent en compte que les décès survenus en milieu hospitalier et non au domicile des patients.



*Figure 14 - Nombre de décès quotidiens hospitaliers en moyenne sur 7 jours dus à la COVID-19 (source : covidtracker.fr).*

La figure 14 ci-dessus représente le nombre de décès quotidiens hospitaliers en moyenne sur 7 jours dus à la COVID-19 entre avril 2020 et avril 2021. Lors de la « première vague » de l'épidémie en avril 2020, le nombre de décès quotidien moyen sur 7 jours était à son paroxysme atteignant 514 décès en moyenne sur 7 jours du 2 au 8 avril 2020. Par la suite, à partir de fin avril, ce nombre a commencé à décroître avant d'être quasiment nul lors de l'été 2020. La mortalité hospitalière est repartie à la hausse à partir de l'automne 2020 et est restée comprise en 200 et 400 décès quotidiens en moyenne sur 7 jours entre novembre 2020 et avril 2021.

## II. Biologie du SARS-CoV-2

### A. Structure du SARS-CoV-2

Le virus SARS-CoV-2 est formé d'une particule virale avec une enveloppe sphérique. Cette enveloppe contient des glycoprotéines de surface nommées « *spike glycoprotein* », souvent abrégée « Protéine S » en français. En plus de cette enveloppe, une membrane protéique (M) est présente. Suit ensuite le génome sous forme d'ARN, lui-même entouré d'une capside hélicoïdale formée de nucléoprotéines (N) comme montré sur la figure 15 ci-dessous<sup>35</sup>.

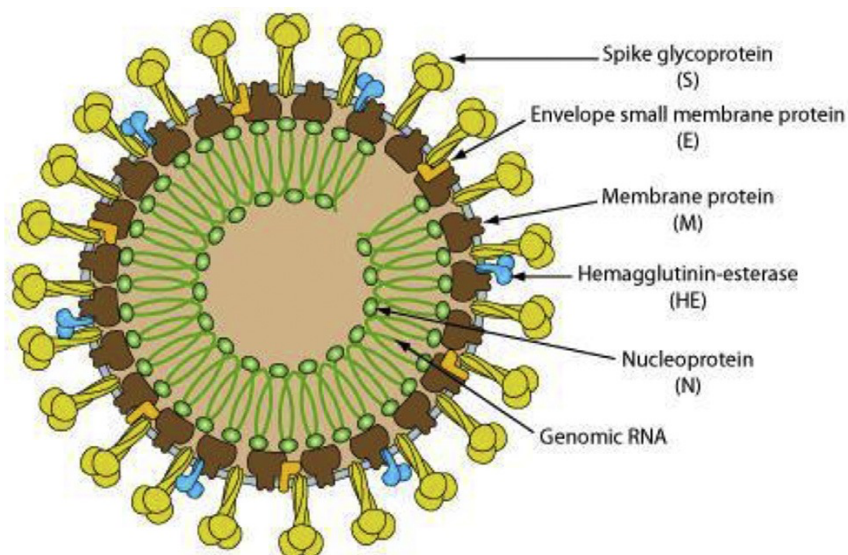


Figure 15 - Schématisation de la structure du SARS-CoV-2.

<sup>35</sup> Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 31 mars 2020 [cité 17 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138183/>

Le génome du virus est composé d'un ARN simple brin de polarité positive d'une taille de 29 844 paires de bases soit 7 096 acides aminés formant des polyprotéines non structurales au nombre de 16 et 1 273 acides aminés formant les « *spike glycoprotein* »<sup>36</sup>. L'ARN du virus est utilisé sans modification pour former les polyprotéines par le processus de traduction<sup>37</sup>.

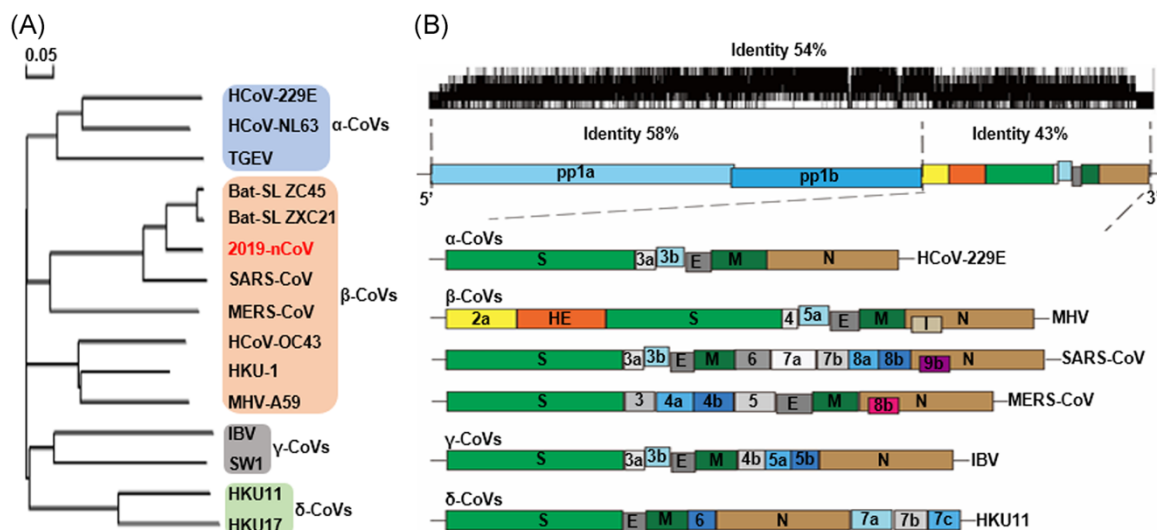


Figure 16 - Structure génomique et arbre phylogénétique des coronavirus<sup>30</sup>.

La figure 16 ci-dessus représente l'arbre phylogénétique des différents coronavirus, subdivisé en quatre générations. Les termes « pp1a » et « pp1b » symbolisent les deux polypeptides qui forment seize protéines non structurales. Le terme « S » symbolise la partie codant pour les protéines structurales spikes, le terme « E » la partie codant les protéines structurales d'enveloppe, le terme « M » la partie codant les protéines structurales de membrane et le terme « N » la partie codant les protéines structurales de la nucléocapside.

Les seize protéines non structurales contenues dans la particule virale ont des fonctions différentes, répertoriées dans le tableau 2 ci-après.

<sup>36</sup> Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 31 mars 2020 [cité 17 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138183/>

<sup>37</sup> Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. avr 2020;92(4):418-23.



Tableau 2 - Détails des 16 protéines non structurales présentes au sein du SARS-CoV-2.

Nom de la protéine	Fonction de la protéine
Protéine non structurale 1	Dégradation de l'ARNm cellulaire, inhibition de la signalisation des IFN
Protéine non structurale 2	Inconnue
Protéine non structurale 3	Clivage de polypeptides, blocage de la réponse immunitaire innée, augmentation de l'expression des cytokines
Protéine non structurale 4	Formation de la double membrane vésiculaire
Protéine non structurale 5	<i>Chymotrypsin-like</i> protéase, protéase principale, clivage de polypeptides, inhibition du signal des IFN
Protéine non structurale 6	Diminution de l'expansion des autophagosomes, formation de la double membrane vésiculaire
Protéine non structurale 7	Co-facteur
Protéine non structurale 8	Co-facteur des protéines non structurales 7 et 12, primase
Protéine non structurale 9	Dimérisation et liaison à l'ARN
Protéine non structurale 10	Co-facteur des protéines non structurales 14 et 16
Protéine non structurale 11	Inconnue
Protéine non structurale 12	Amorce de la polymérase ARN dépendante d'ARN, <i>RNA-dependent RNA polymerase</i> (RdRp)
Protéine non structurale 13	Hélicase de l'ARN, 5'-triphosphatase
Protéine non structurale 14	Exoribonucléase, N7-MTase
Protéine non structurale 15	Endoribonucléase
Protéine non structurale 16	2'-O-MTase

## B. Cycle viral du SARS-CoV 2

Le cycle de vie du virus consiste en 5 étapes<sup>38</sup> :

- 1) Attachement,
- 2) Pénétration,
- 3) Biosynthèse,
- 4) Maturation,
- 5) Libération.

Le SARS-CoV-2 utilise le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) afin de pénétrer au sein des cellules du tractus respiratoire. Plus précisément, la porte d'entrée du virus est une enzyme du SRAA appelée l'Enzyme de Conversion (EC), qui est un modulateur clé du SRAA.

Dans les conditions physiologiques, le SRAA est impliqué dans la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I par l'intermédiaire de la rénine, qui est une enzyme synthétisée au niveau rénal. Le système rénine angiotensine induit également la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II par l'intermédiaire de l'Enzyme de Conversion (figure 17 ci-après).

---

<sup>38</sup> Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Pathol [Internet]. 17 mai 2020 [cité 11 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276767/>

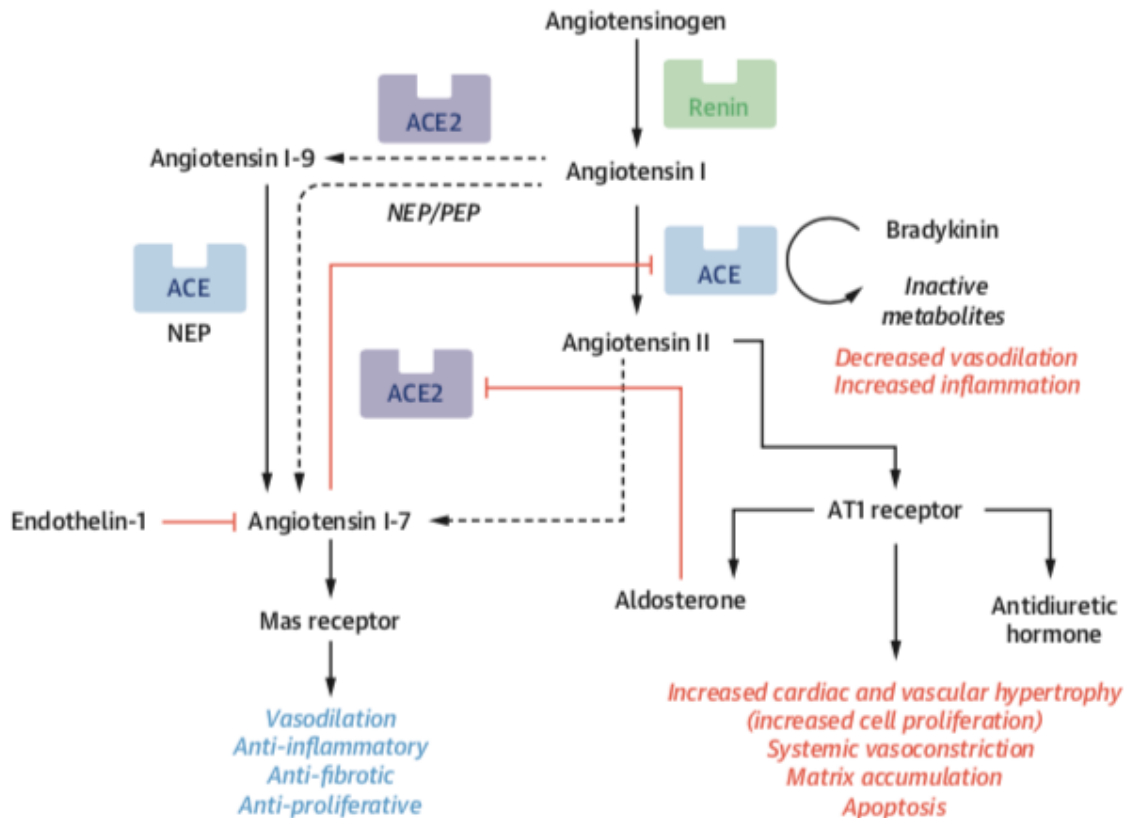


Figure 17 - Axe de régulation du Système Rénine Angiotensine Aldostérone<sup>34</sup>.

Le SRAA est un système circulant dont la plus forte concentration en EC est située au niveau pulmonaire. Les EC sont des enzymes de type glycoprotéines exprimées au niveau transmembranaire.

Il existe deux types d'Enzymes de Conversion :

- 1) **L'ACE1** : Enzyme de Conversion 1, qui permet la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II est le ligand des récepteurs AT1 qui induisent la formation d'aldostérone, de l'hormone antidiurétique mais jouent également un rôle dans la physiopathologie de certaines affections du système cardiovasculaire en augmentant l'hypertrophie cardiaque, l'hypertrophie vasculaire, la prolifération cellulaire, la vasoconstriction et l'apoptose. Une partie de l'angiotensine II est transformée par la suite en angiotensine I-7<sup>39</sup>.

<sup>39</sup> Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? Int J Mol Sci [Internet]. 14 mai 2020

- 2) **L'ACE2** : Enzyme de Conversion 2, qui permet la transformation de l'angiotensine I en angiotensine I-9. L'angiotensine I-9 est par la suite transformée par l'ACE1 en angiotensine I-7<sup>32</sup>.

L'angiotensine I-7 est un ligand des récepteurs *mas* induisant une vasodilatation, des effets anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et anti-prolifératifs.

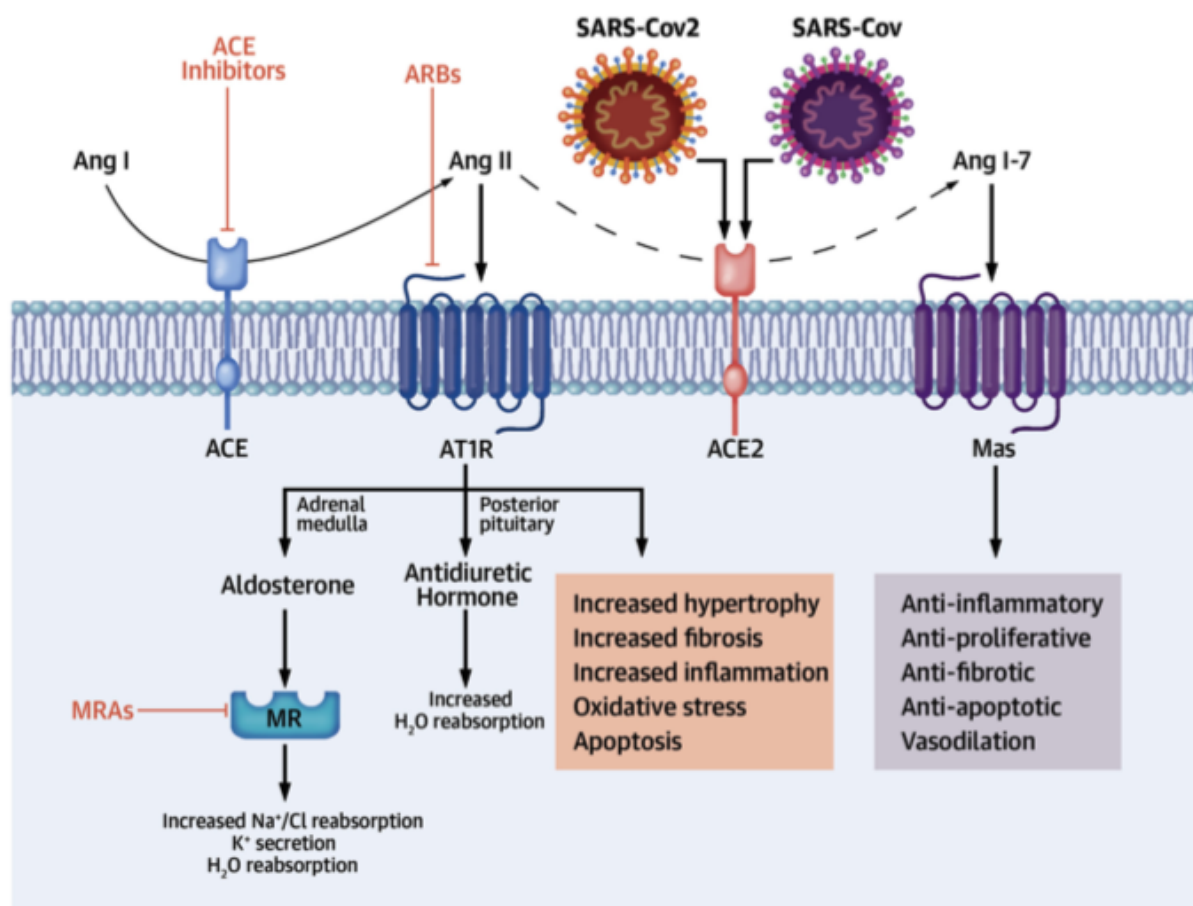
L'enzyme ACE2 est exprimée dans une forte proportion au niveau des cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires ainsi que les cellules épithéliales intestinales. Les poumons ainsi que les intestins représentent donc les deux principales portes d'entrée du virus au sein de l'organisme, d'autant plus qu'elles sont des interfaces avec l'environnement extérieur<sup>40</sup>.

L'enzyme ACE2 était déjà connue dans le passé pour être la porte d'entrée du virus SARS-CoV-1 qui était à l'origine de la pandémie de l'hiver 2002<sup>41</sup>. Toutefois, l'affinité du SARS-CoV-2 avec le récepteur ACE2 est supérieure à l'affinité du SARS-CoV-1 de la pandémie de l'hiver 2002 (figure 18 ci-après).

---

<sup>40</sup> Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Pathol [Internet]. 17 mai 2020 [cité 11 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276767/>

<sup>41</sup> Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. J Am Coll Cardiol. 23 juin 2020;75(24):3085-95.



Brojakowska, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(24):3085-95.

Figure 18 - Interactions entre le Système Rénine Angiotensine Aldostérone et le SARS-CoV 2.

Le virus SARS-CoV-2 interagit à la surface des cellules par l'intermédiaire de l'enzyme ACE2 avec sa protéine S. Pour accéder au cytosol de la cellule cible, la protéine S du virus subit un clivage protéolytique acide dépendant par une protéine transmembranaire nommée *TransMembrane PRotease Serine 2* (TMPRSS2) formant deux sous unités de la protéine S (S1 et S2). La sous unité S1 peut alors interagir avec l'enzyme ACE2 et la sous unité S2 permet la fusion au sein de la membrane permettant l'endocytose clathérine dépendante du SARS-CoV-2. La figure 19 ci-après montre les structures moléculaires interagissant ensemble entre la protéine S virale et l'enzyme ACE2.

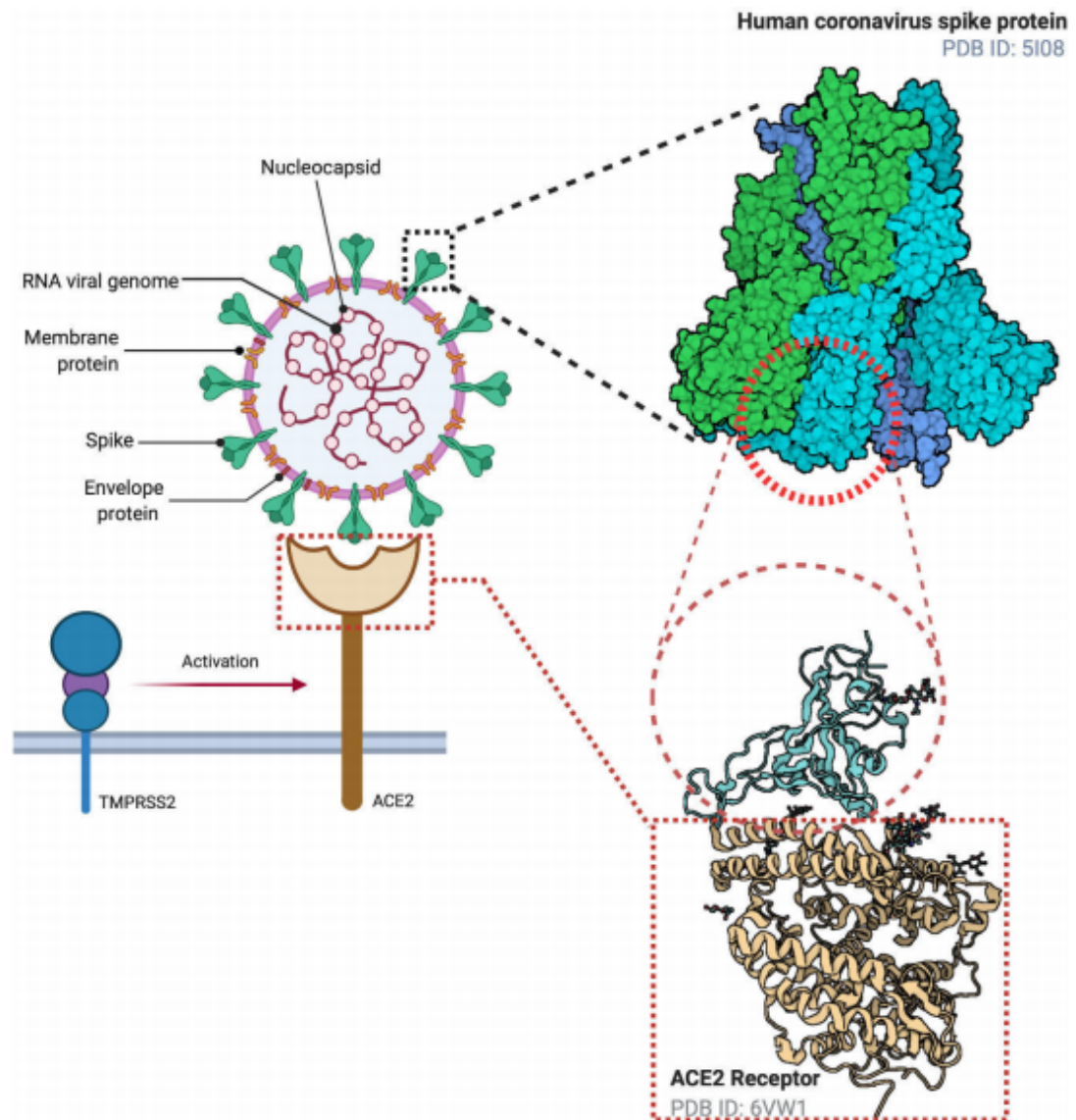


Figure 19 - Interaction entre le récepteur ACE2 et la protéine virale S et rôle de la protéine TMPRSS2<sup>42</sup>.

Une fois l'interaction entre la sous unité S2 de la protéine S virale et l'enzyme ACE2 établie, cette sous unité S2 peut fusionner avec la membrane de la cellule hôte afin d'entamer un processus d'endocytose clathrine dépendante de la particule virale au sein de la cellule hôte. Le complexe subissant l'endocytose contient donc la particule virale SARS-CoV-2 ainsi que l'enzyme ACE2<sup>43</sup> (figure 20 ci-après).

<sup>42</sup> Wiese O, Zemlin AE, Pillay TS. Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). J Clin Pathol. 5 août 2020;jclinpath-2020-206954.

<sup>43</sup> Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. J Am Coll Cardiol. 23 juin 2020;75(24):3085-95.

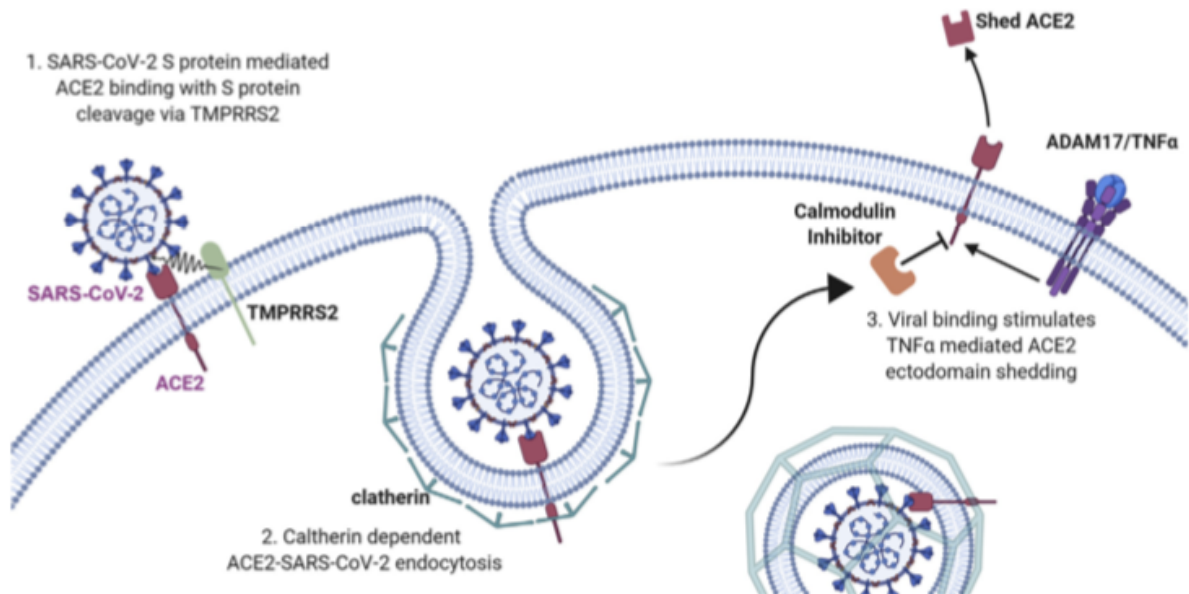
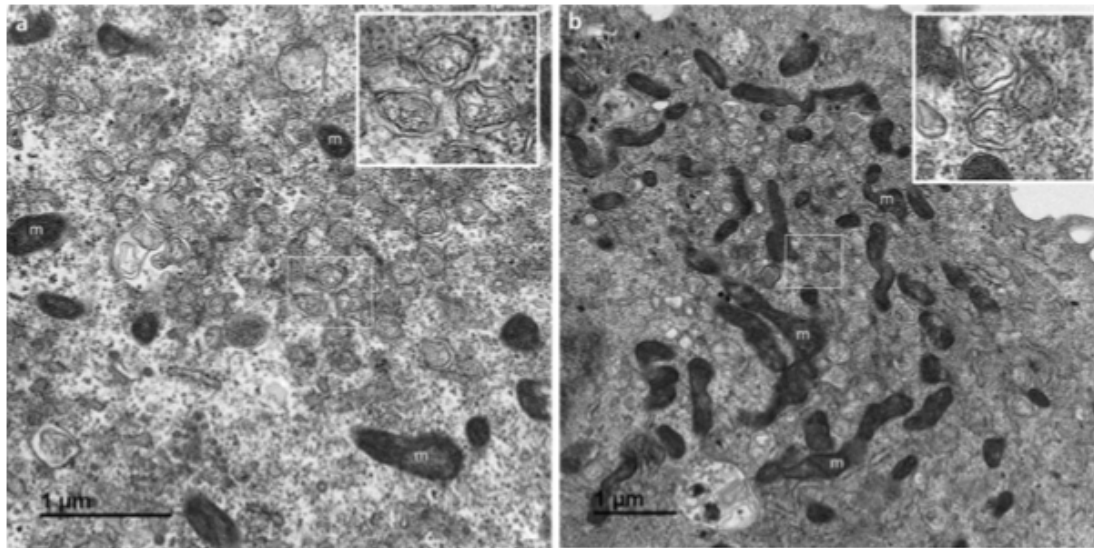


Figure 20 - Mécanisme d'entrée cellulaire du SARS-CoV 2 par l'enzyme ACE2<sup>44</sup>.

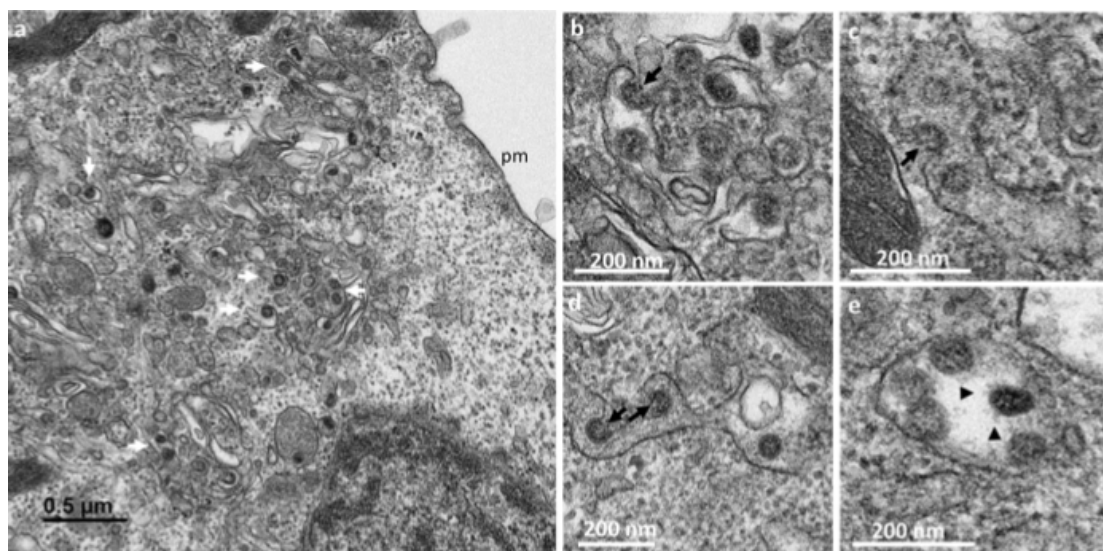
Une fois au sein du cytoplasme de la cellule, le virus utilise le matériel cellulaire de la cellule infectée pour se répliquer. L'observation par microscopie électronique de cellules infectées a montré la présence de réseaux de réplifications dans le cytoplasme de cellules infectées. En effet, SARS-CoV-2 utilise l'appareil de Golgi ainsi que le réticulum endoplasmique des cellules infectées afin de se répliquer. Une fois la réplication effectuée, les particules virales nouvellement formées forment des particules d'exocytose afin d'être expulsées de la cellule hôte.

<sup>44</sup> Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. J Am Coll Cardiol. 23 juin 2020;75(24):3085-95.



*Figure 21 - Réseaux de réplication du SARS-CoV-2 observés au sein d'une cellule infectée 8 heures après l'infection.*

La figure 21 ci-dessus montre un réseau de réplication formé par SARS-CoV-2, consistant en un nombre important de vésicules à double membrane contenant des particules virales entourées de mitochondries. Cette observation montre la réplication importante du virus au sein des cellules infectées.

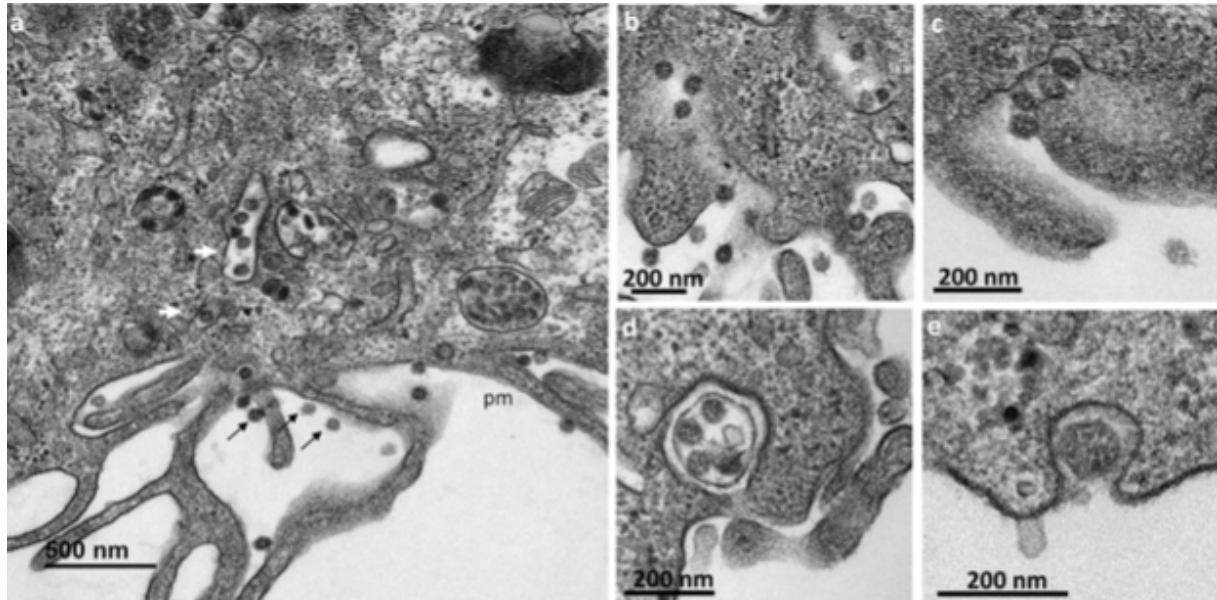


*Figure 22 - (a-d) vésicules contenant des particules virales observées près de l'appareil de Golgi, (e) particules virales nouvellement formées entouré de protéines S (flèches noires).*

La figure 22 ci-dessus montre des vésicules contenant des particules virales à proximité de l'appareil de Golgi et du reticulum endoplasmique, 8 heures après



l'infection des cellules. Une fois la maturité des particules virales effectuée, elles arborent une couronne de protéine S à leur surface. Chaque vésicule contient plusieurs particules virales.



*Figure 23 - Sortie des particules virales de la cellule infectée par exocytose 10 heures après l'infection.*

La figure 23 ci-dessus montre le processus d'exocytose qui suit la réplication et la maturation des nouveaux virions nouvellement formés, 10 heures après l'infection des cellules. Les virions nouvellement formés (flèches noires sur la figure 23a) sont observés proches de la membrane plasmique des cellules injectées. Les images b à e de la figure 23 montrent de nombreuses vésicules en transit proches de la membrane plasmique. L'exocytose se fait par fusion des vésicules de transport avec la membrane plasmique<sup>45</sup>.

<sup>45</sup> Eymieux S, Rouillé Y, Terrier O, Seron K, Blanchard E, Rosa-Calatrava M, et al. Ultrastructural modifications induced by SARS-CoV-2 in Vero cells: a kinetic analysis of viral factory formation, viral particle morphogenesis and virion release. Cell Mol Life Sci. 15 janv 2021;1-12.

## C. Stabilité du SARS-CoV-2

Par comparaison avec le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 semble être plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton. En effet, une étude publiée en avril 2020 dans le *New England Journal of Medicine* a montré que le virus sous forme viable et infectante était détectable sur le carton jusqu'à 24 heures après son application, sur le cuivre 4 heures après son application, sur le plastique et l'acier inoxydable jusqu'à 72 heures après son application. Durant cette étude, les deux virus ont été appliqués sur les différentes surfaces qui ont été maintenues à des températures comprises entre 21°C et 23°C, dans un taux d'humidité de 40% pendant 7 jours. En comparaison avec le SARS-CoV-1, les deux virus suivent la même cinétique<sup>46</sup> (figure 24 ci-dessous).

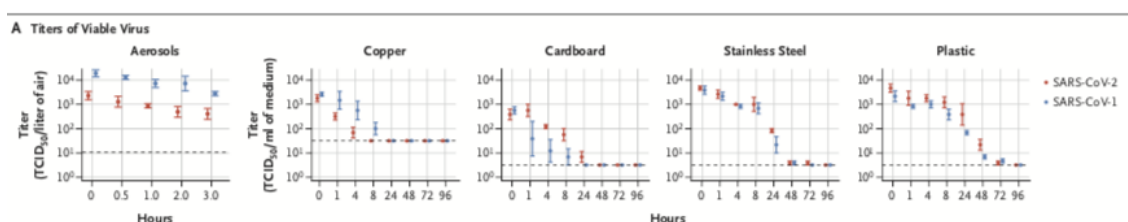


Figure 24 - Comparaison de la stabilité du SARS-CoV et du SARS-CoV 2 sur différents matériaux en fonction du temps.

En revanche, dans les aérosols, la demi-vie du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 étaient identiques, estimées à 1,1 et 1,2 heures<sup>48</sup> (figure 25 ci-dessous).

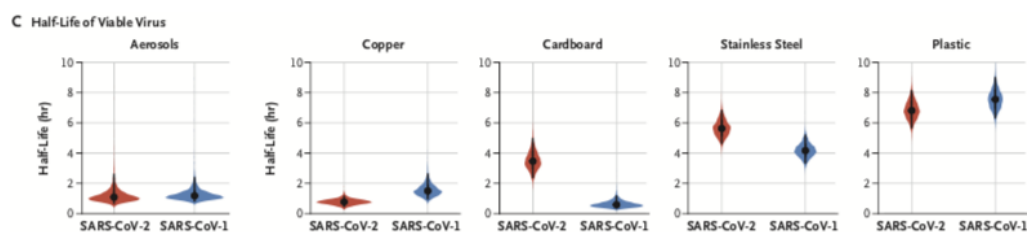


Figure 25 - Comparaison de la demi-vie (en heures) du SARS-CoV 1 et du SARS-CoV-2 sur différents matériaux<sup>47</sup>.

<sup>46</sup> Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 16 avr 2020;382(16):1564-7.

### **III. Physiopathologie et manifestations cliniques de la COVID-19**

#### **A. Modes de transmissions**

Le virus SARS-CoV-2 peut se transmettre de deux manières :

- De manière directe par l'intermédiaire des gouttelettes ou la transmission interhumaine,
- De manière indirecte par le contact avec des objets contaminés ou de manière aéroportée.

##### **1) De manière directe**

La transmission directe du virus se fait principalement par l'intermédiaire des gouttelettes émises lorsque le patient tousse, éternue ou parle. Il est admis que les gouttelettes ne peuvent être émises à plus d'environ deux mètres de distance de l'émetteur et qu'elles sont suspendues dans l'air pour une durée limitée d'environ trois heures. Ces gouttelettes sont des particules mesurant moins de 5 microns de diamètre. Il a été montré qu'une ventilation dans les lieux clos ainsi que l'application de désinfectant sur les surfaces peut restreindre la diffusion du virus lorsque des gouttelettes sont émises sur des surfaces<sup>47</sup>. Cette transmission directe est prédominante lorsque le sujet est symptomatique : en effet, les expectorations d'un sujet symptomatique contiennent énormément de charge virale.

##### **2) De manière indirecte**

La transmission indirecte du virus a lieu lorsque le patient touche une surface contaminée au SARS-CoV-2 et que ses mains sont ensuite en contact direct avec ses muqueuses (au niveau du nez, des yeux ou de la bouche).

Pour contrer ce mode de transmission, un lavage régulier des mains avec du savon et de l'eau ou du gel hydro-alcoolique est recommandé<sup>36</sup>.

---

<sup>47</sup> Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. sept 2020;508:254-66.

### 3) Contagion par sujet asymptomatique

La diffusion du virus par l'intermédiaire des patients asymptomatiques, indépendamment de la période d'incubation, a été rapportée. Une étude chinoise de janvier 2020 a montré la possible transmission de personne à personne lors de la période d'incubation, durant laquelle le sujet infectant n'est pas symptomatique.

En effet, le 21 janvier 2020, deux patients d'une même famille sont conduits dans un hôpital de Shanghai pour des symptômes respiratoires associés à de la fièvre et des infiltrats pulmonaires visibles sur leurs radios thoraciques. Ces deux cas sont suspectés d'infection au SARS-CoV-2. Deux jours plus tard, le 23 janvier 2020, deux autres membres de la même famille sont conduits à l'hôpital avec les mêmes symptômes<sup>48</sup>.

Dans une seconde étude publiée le 5 mars 2020, en Allemagne, un homme allemand a développé une symptomatologie pulmonaire (gorge irritée, fièvre, tremblements, myalgies) par suite d'un rendez-vous professionnel avec une résidente de Shanghai, asymptomatique lors du rendez-vous. Dans l'intervalle entre sa rencontre avec la résidente de Shanghai et le début de ses symptômes, l'homme allemand a été en contact avec d'autres collègues qui ont également développé une symptomatologie<sup>49</sup>.

Ces deux études montrent que la contagiosité du SARS-CoV-2 durant la phase d'incubation, c'est-à-dire durant la phase pré-symptomatique, est bien réelle.

---

<sup>48</sup> Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *The Journal of Infectious Diseases*. 11 mai 2020;221(11):1757-61.

<sup>49</sup> Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 5 mars 2020;382(10):970-1.

## B. Physiopathologie de la COVID-19 : l'orage cytokinique

L'utilisation du terme « orage cytokinique » apparaît dans la littérature médicale au début des années 2000 dans le cadre de la recherche sur des pathologies telles que le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr, les streptocoques du groupe A ou le virus influenza par exemple. Ce phénomène était donc déjà connu au moment du SARS-CoV-1.

Les cytokines sont un groupe de diverses protéines de petites tailles sécrétées par les cellules dont le but est d'initier une signalisation cellulaire et une communication cellulaire. Ces signalisations peuvent être à l'origine de diverses réponses en fonction du type de cytokine produite et du type de cellule cible.

Les fonctions principales des cytokines sont :

- La stimulation de la prolifération de différents types de cellules ;
- La stimulation de la différenciation de différents types cellulaires ;
- La régulation de l'angiogenèse ;
- La régulation de la réponse immunitaire ;
- La régulation de la réponse inflammatoire.

Dans le cadre de la COVID-19, différents types de cytokines ont un rôle dans l'apparition de l'orage cytokinique<sup>50</sup> :

- Le GM-CSF,
- L'IL6,
- Le TNF- $\gamma$ .

### 1) Le rôle du GM-CSF, de l'IL6 et du IFN- $\gamma$

Les *Colony-Stimulating Factors* (CSF) sont des facteurs de stimulation de certaines colonies cellulaires. Le GM-CSF stimule plus particulièrement la lignée granulocytes-macrophages.

---

<sup>50</sup> Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* mars 2012;76(1):16-32.

Les InterLeukines (IL) sont des cytokines impliquées dans la régulation du système immunitaire par activation et différenciation de certains types cellulaires.

Les InterFérons (IFN) sont une famille de cytokines qui jouent un rôle central dans l'immunité innée face aux virus<sup>42</sup>.

Une étude de février 2020 a montré une forte expression de GM-CSF et de IL-6 (*InterLeukine 6*) chez des patients hospitalisés en réanimation ou hospitalisés hors réanimation comparé à des groupes contrôles.

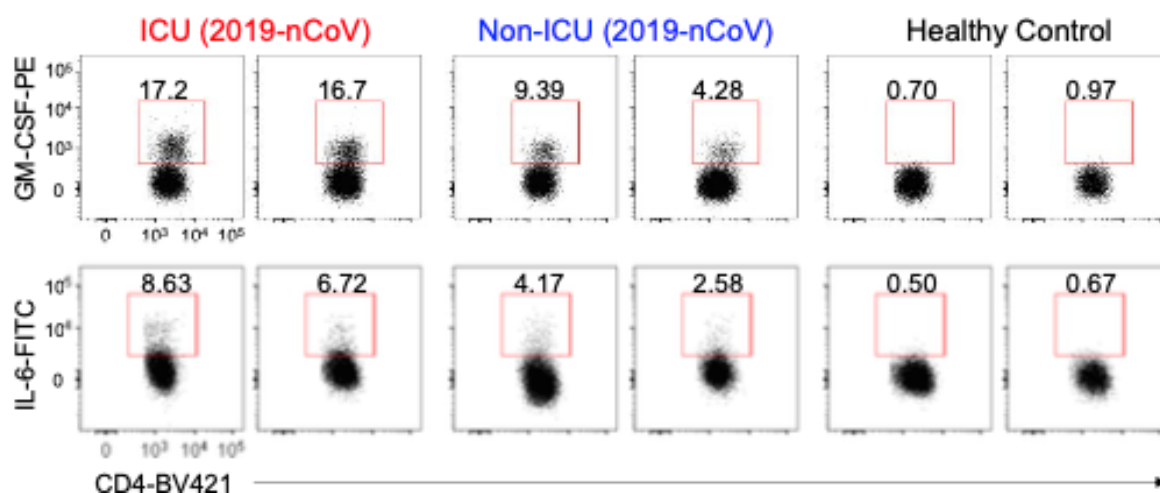


Figure 26 – Expression des facteurs GM-CSF et IL-6 chez des patients avec un syndrome sévère de COVID-19 comparé à des groupes contrôles<sup>51</sup>.

La figure 26 ci-dessus montre une analyse de l'intensité de l'expression des facteurs GM-CSF et IL6 au sein des cellules CD45+CD3+CD4+ T isolées des vaisseaux périphériques des poumons chez des patients contrôles, hospitalisés en réanimation et hors réanimation. Il est montré que la densité des facteurs GM-CSF et IL-6 est plus importante chez les malades que chez le groupe contrôle. Les patients hospitalisés en réanimation montrent un pourcentage plus élevé de GM-CSF et IL-6 que les patients

<sup>51</sup> Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [Internet]. Immunology; 2020 févr [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.12.945576>

hospitalisés hors réanimation montrant que le taux de facteurs GM-CSF et IL-6 est corrélé à la gravité de la maladie<sup>52</sup>.

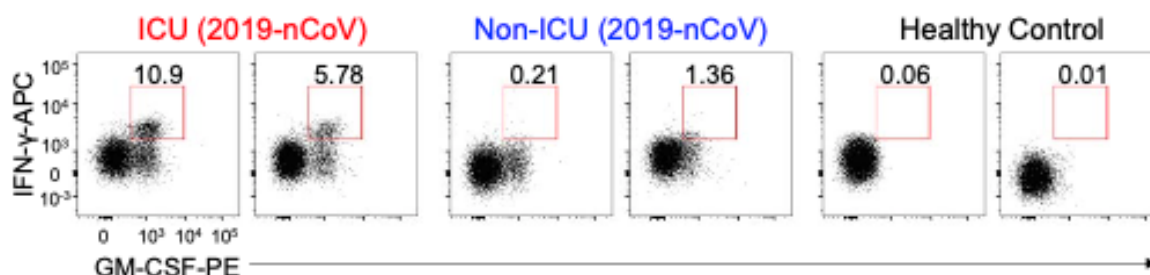


Figure 27 – Expression du facteur IFN-gamma chez des patients avec un syndrome sévère de COVID-19 comparé à des groupes contrôles<sup>53</sup>.

Cette même étude montre également une augmentation significative du facteur IFN- $\gamma$  (*Interféron gamma*) chez les patients hospitalisés en service de réanimation comparé aux patients hospitalisés hors réanimation ou aux groupes contrôles (figure 27 ci-dessus).

La réponse cytokinique incontrôlée est également accompagnée d'une activation cellulaire et d'une différenciation cellulaire importantes : cela concerne principalement les lymphocytes CD+ T helper 17 (Th17)<sup>43</sup>.

La figure 28 ci-après explique le rôle clé joué par le GM-CSF dans le processus de l'orage cytokinique induit par le SARS-CoV-2 : par une activation de la polarisation des macrophages et la stimulation de l'activation des cellules myéloïdes, le GM-CSF permet la libération de cytokines pro-inflammatoires.

<sup>52</sup> Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. sept 2020;133:155151.

<sup>53</sup> Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [Internet]. Immunology; 2020 févr [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.12.945576>

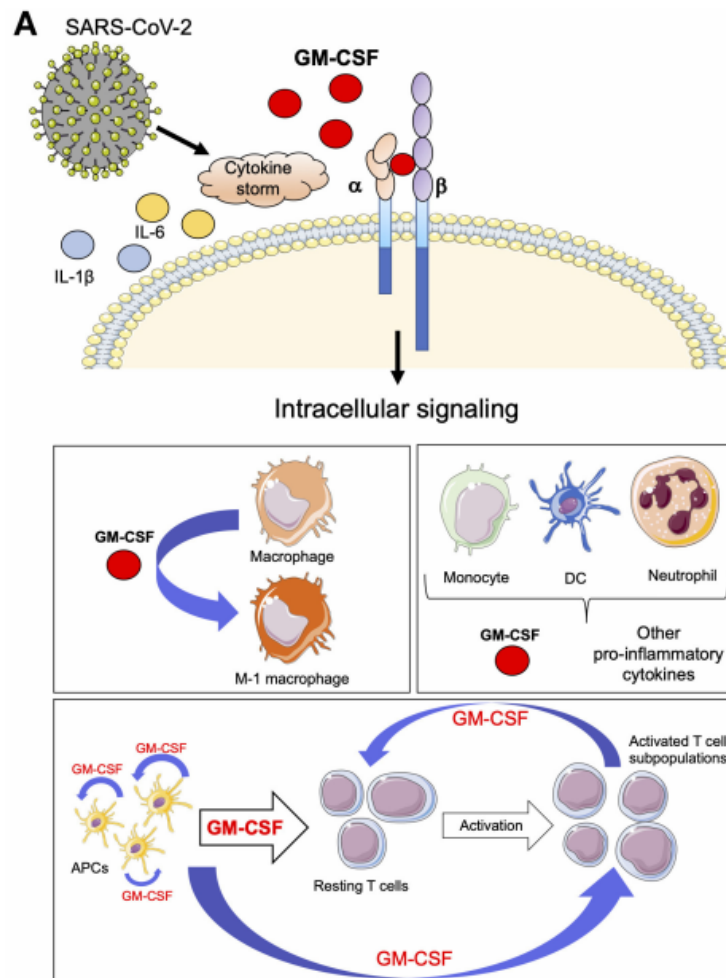


Figure 28 – le SARS-CoV 2 induit un orage cytokinique avec une augmentation des médiateurs de l'inflammation, dont le GM-CSF, engendrant des signalisations cellulaires<sup>54</sup>.

## 2) Rôle joué par le système du complément

Dans le système immunitaire, le système du complément contribue à la réponse immunitaire. Le facteur C5a du complément induit la libération de cytokines pro-inflammatoires. Aussi, le facteur C5a active la sécrétion de  $\text{TNF-}\alpha$ .

Le composant C5b-9 permet quant à lui la libération de IL-6, d'AP-1 et de Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1) des cellules vasculaires au sein des muscles lisses.

Le facteur C3a conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, IL-6 et le  $\text{TNF-}\alpha$ .

<sup>54</sup> Bonaventura A, Vecchié A, Wang TS, Lee E, Cremer PC, Carey B, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 Pneumonia: Rationale and Strategies. Front Immunol [Internet]. 3 juill 2020 [cité 7 nov 2020];11.



Une étude sur le système du complément chez des souris a montré que les souris infectées au SARS-CoV-1 avec un système du complément déficient présentaient une meilleure fonction respiratoire et des pertes moins importantes dans les capacités respiratoires, des concentrations sanguines en cytokines moins importantes ainsi qu'une perte de poids moins importante que les souris avec un système du complément fonctionnel. Ces résultats montrent que le système du complément joue un rôle important dans les dommages liés à l'activation du système immunitaire chez la souris<sup>55</sup>. Étant donné les nombreuses similitudes entre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2, il est possible de supposer que ces caractéristiques sont communes aux deux virus.

---

<sup>55</sup> Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. Subbarao K, éditeur. mBio. 9 oct 2018;9(5):e01753-18, /mbio/9/5/mBio.01753-18.atom.

## **C. Manifestations cliniques de la COVID-19**

Des études ont montré que la sévérité de la maladie variait en fonction de l'âge. Les enfants sont majoritairement asymptomatiques, les adultes présentent des symptomatologies modérées alors que les sujets les plus âgés présentent des symptomatologies sévères.

### **1) Manifestations cliniques de la COVID-19 chez l'enfant**

Il a été montré que les enfants de tout âge sont susceptibles d'être malades de la COVID-19 indépendamment du sexe. Toutefois, contrairement aux adultes, la symptomatologie des enfants et la gravité de la maladie semble être moindre.

Une étude publiée en septembre 2020 a recensé les cas pédiatriques de COVID-19 en Chine. L'âge médian des cas introduits dans l'étude est de 7 ans. Sur 2 135 cas confirmés ou fortement suspectés d'être infectés par le virus, 94 enfants étaient asymptomatiques durant toute la phase de l'infection, soit 4,4% des cas, 1 088 enfants ont connu une symptomatologie bénigne, soit 51% des cas, 826 enfants ont connu une symptomatologie modérée, soit 38,7% des cas, 112 enfants ont eu une symptomatologie sévère, soit 5,2% des cas et 13 ont connu une symptomatologie critique, soit 0,6% des cas. Les données étaient manquantes pour 2 patients<sup>56</sup> (tableau 3).

---

<sup>56</sup> Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. juin 2020;145(6):e20200702.

Tableau 3 – Caractéristiques d'un groupe de cas enfants de la COVID-19 en Chine.

Characteristics	All Cases	Category		P
		Confirmed	Suspected	
Age, median (interquartile range)	7 (2–13)	10 (4–15)	6 (2–12)	<.001
Age group, n (%)				
<1	379 (17.6)	85 (11.7)	291 (20.7)	<.001
1–5	491 (23.0)	137 (18.8)	354 (25.2)	
6–10	522 (24.5)	170 (23.4)	352 (25.0)	
11–15	412 (19.3)	180 (24.7)	232 (16.5)	
>15	334 (15.6)	156 (21.4)	178 (12.6)	
Sex, n (%)				
Male	1208 (56.6)	418 (57.4)	790 (56.1)	.575
Female	927 (43.4)	310 (42.6)	617 (43.9)	
Severity of illness, n (%)				
Asymptomatic	94 (4.4)	94 (12.9)	0 (0.0)	—
Mild	1088 (51.0)	314 (43.1)	774 (55.0)	<.001
Moderate	826 (38.7)	298 (40.9)	528 (37.5)	
Severe	112 (5.2)	18 (2.5)	94 (6.7)	
Critical	13 (0.6)	3 (0.4)	10 (0.7)	
Missing	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	
Days from symptom onset to diagnosis				
Median (interquartile range)	2 (1–5)	3 (1–5)	2 (0–4)	<.001
Range	0–42	0–42	0–36	—
Province, n (%)				
Hubei	981 (46.0)	229 (31.5)	752 (53.4)	<.001
Surrounding areas <sup>a</sup>	396 (18.5)	154 (21.1)	242 (17.2)	
Other	758 (35.5)	345 (47.4)	413 (29.4)	
Total	2135	728 (34.1)	1407 (65.9)	—

—, not applicable.

<sup>a</sup> Surrounding areas are the provinces and municipality bordering Hubei; they are Anhui, Henan, Hunan, Jiangxi, Shaanxi, and Chongqing.

D'après cette étude, la symptomatologie chez l'enfant est donc majoritairement bénigne, c'est-à-dire des symptômes classiques d'infection respiratoire comme de la fièvre, de la fatigue, des myalgies, de la toux, de l'écoulement nasal.

En complément, il est à noter que les patients de moins d'un an présentaient un haut risque de forme sévère de la maladie causée par le virus<sup>57</sup>.

## 2) Manifestations cliniques chez l'adulte

Chez l'adulte, une revue de l'ensemble des études réalisées a montré une proportion plus importante d'infection au SARS-CoV-2 chez les hommes que chez les femmes.

<sup>57</sup> Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. sept 2020;508:254-66.

Environ 31% des patients adultes présentaient des co-morbidités, les co-morbidités les plus répandues étant l'hypertension artérielle et l'obésité, suivies de l'insuffisance cardiaque, du diabète et de l'insuffisance coronarienne.

Concernant l'obésité, une étude a montré l'importance de la leptine dans l'immunité face aux infections : cette hormone est sécrétée par les adipocytes mais également par les cellules épithéliales bronchiques, les pneumocytes et les macrophages présents au niveau des poumons. Lors d'une infection, un excès de sécrétion de leptine, retrouvé chez les sujets en obésité, est associé au développement d'une inflammation systémique par l'intermédiaire d'une signalisation cellulaire impliquant les médiateurs JAK-STAT, résultant dans une augmentation de la symptomatologie et de la mortalité chez les sujets obèses (Figure 29 ci-dessous)<sup>58</sup>.

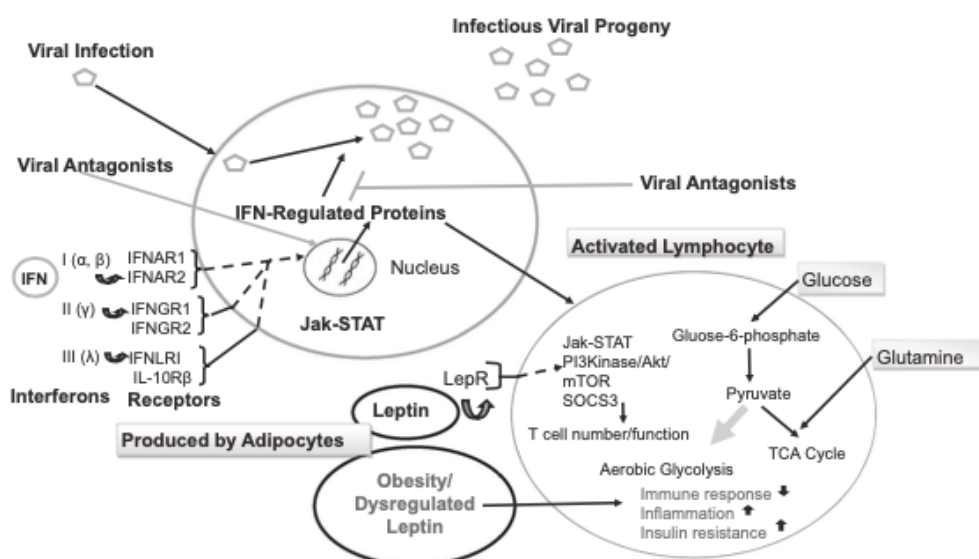


Figure 29 – Rôle de la leptine dans l'activation du système immunitaire lors d'une infection virale.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez l'adulte sont modérés et sont semblables à ceux retrouvés en majorité chez l'enfant : de la fièvre chez 78,5% des patients, de la toux chez 53,8% des patients et de la fatigue chez 25,0% des patients. Aussi, des signes cardiaques peuvent apparaître et sont responsables de

<sup>58</sup> Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? Int J Obes (Lond). 9 juill 2020;1-8.

douleurs thoraciques et de palpitations. La complication cardiaque la plus fréquente est l'insuffisance cardiaque aigue.

La figure 30 sur la page suivante recense les symptômes éprouvés par des patients atteints par la COVID-19 de différentes études. Plus la couleur tend vers le violet, plus les patients étaient nombreux à éprouver les symptômes évoqués. En revanche, plus la couleur tend vers le clair, moins les patients étaient nombreux à éprouver les symptômes<sup>59</sup>.

---

<sup>59</sup> Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825

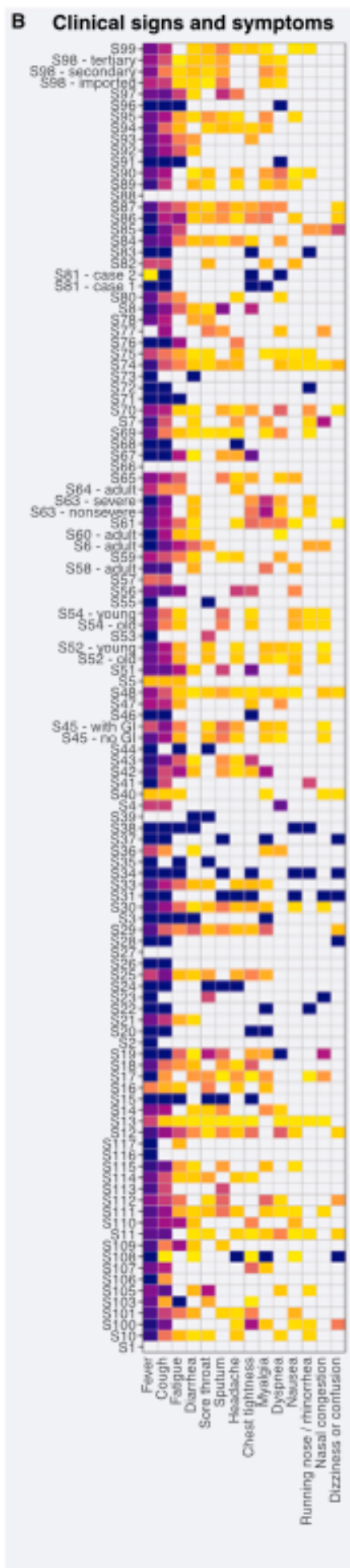


Figure 30 - Symptômes éprouvés par des patients de différentes études atteints par la Covid-19.

Outre des symptômes classiques évocateurs d'une infection pulmonaire, des symptômes plus spécifiques à la COVID-19 ont été recensés comme la perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie). Une étude rétrospective menée en Autriche sur les symptômes nerveux dus à la COVID-19 menée sur 82 patients a montré une perte du goût chez 25 patients soit 31% des patients et une perte de l'odorat chez 22 patients soit 27% des patients de l'étude. Les autres symptômes neurologiques, plus rares, retrouvés chez les patients de cette étude sont des vertiges chez 16% des patients, des troubles de l'humeur chez 16% des patients, des hallucinations et confusions chez 11% des patients (voir tableau 4)<sup>60</sup>.

*Tableau 4 – Liste des symptômes éprouvés par 82 patients dont 40 hospitalisés atteints par la COVID-19.*

	Total (n = 82)	Hospitalised (n = 40)
Neurological symptoms	68 (83%)	32 (80%)
Neurological symptoms		
Fatigue	44 (54%)	21 (53%)
Headache	25 (31%)	13 (33%)
Loss of taste	25 (31%)	4 (10%)
Loss of smell	22 (27%)	3 (8%)
Vertigo	13 (16%)	6 (15%)
Mood disturbance	13 (16%)	8 (20%)
Hallucinations/ confusion	9 (11%)	9 (23%)
Back pain	8 (10%)	4 (10%)
Sensory symptoms	5 (6%)	1 (3%)
Myalgia	5 (6%)	2 (5%)
Mononeuropathy	3 (4%)	0 (0%)
Reduced alertness	3 (4%)	3 (8%)
Unsteadiness	2 (2%)	2 (5%)
Epileptic seizure	1 (1%)	1 (3%)
Dysphagia	1 (1%)	1 (3%)

Le taux de patients asymptomatiques est également comparable à celui chez l'enfant, avec 5,4% des patients asymptomatiques chez les patients adultes sur un échantillon

<sup>60</sup> Zifko U, Schmiedlechner T, Saelens J, Zifko K, Wagner M, Assadian O, et al. Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease. J Neurol Sci. 15 juin 2021;425:117438.

de 2 749 patients positifs, soit un échantillon comparable à celui de l'étude sur la symptomatologie chez l'enfant (voir tableau 3).

Les complications les plus fréquentes chez l'adulte sont l'apparition d'une pneumonie chez 69,2% des patients d'une étude de 1 489 patients et d'une défaillance respiratoire chez 34,1% des patients d'une étude de 413 patients. Ces complications nécessitent l'hospitalisation des patients.

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission était de 8 jours et 6,8% des patients atteints étaient admis en unité de soins intensifs.

Les manifestations cliniques de la COVID-19 sont plus sévères chez les sujets âgés. En cause, une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires, décrite sous le nom « d'orage cytokinique » présenté précédemment<sup>61</sup>.

---

<sup>61</sup> Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflamm Res*. 11 juin 2020;1-15.



## IV. Diagnostic de la maladie

L'infection au SARS-CoV-2 peut être diagnostiquée au niveau du système respiratoire haut et du système respiratoire bas par différentes méthodes. Le diagnostic par prélèvement naso-pharyngé à l'aide d'un écouvillon stérile au niveau du système respiratoire haut est plus facile à effectuer. Le diagnostic de la maladie peut également s'effectuer par imagerie, grâce à un scanner thoracique montrant les lésions pulmonaires dues à la maladie. La figure 31 ci-dessous résume les différentes méthodes pouvant être utilisées afin d'effectuer le diagnostic de la maladie. Toutefois, il manque sur cette figure les tests de diagnostic direct antigéniques rapides pouvant être effectués à partir de prélèvement naso-pharyngé à l'aide d'un écouvillon.

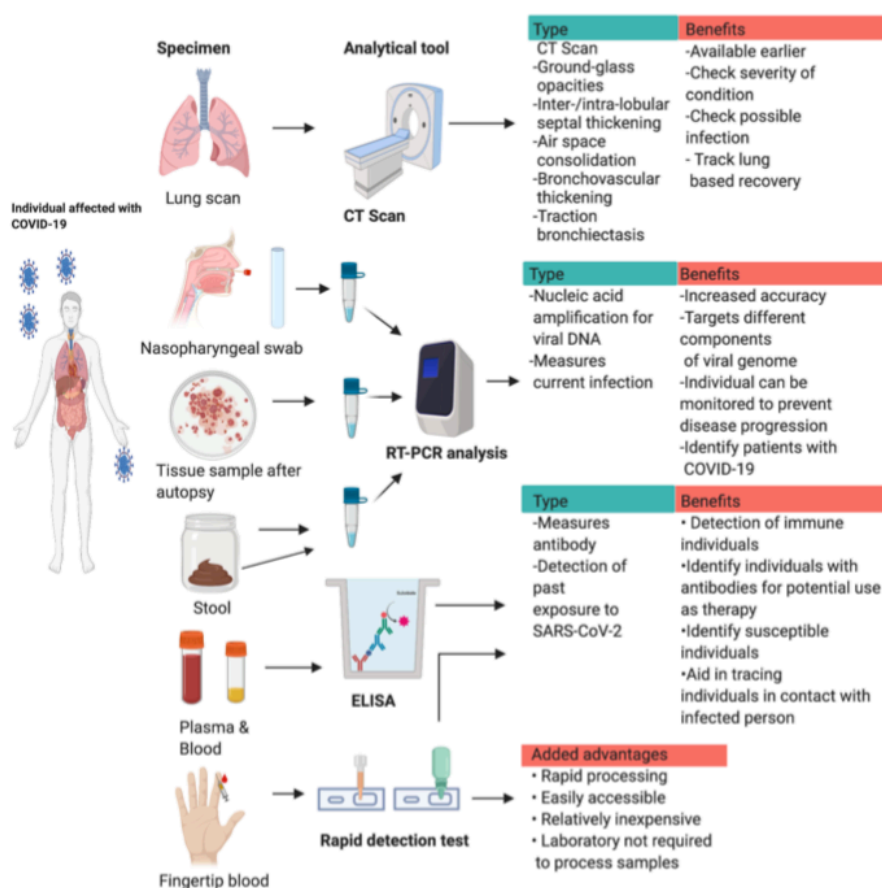


Figure 31 – Liste des prélèvements possibles et des méthodes utilisées pour le diagnostic de la COVID-19<sup>62</sup>.

<sup>62</sup> Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho S-G, et al. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. BMB Rep. 30 avr 2020;53(4):191-205.

## **A. Diagnostic par prélèvement**

Le prélèvement réalisé afin de diagnostiquer la COVID-19 peut être de différents types :

- Prélèvement rhino-pharyngé ;
- Prélèvement oro-pharyngé ;
- Lavage bronchoalvéolaire ;
- Prélèvement des expectorations ;
- Prélèvement des selles ;
- Prélèvement sanguin.

Les prélèvements rhino-pharyngé, oro-pharyngé et des selles permettent le diagnostic de la maladie par la méthode de *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) ou par TROD lors d'un test antigénique (diagnostic direct) alors que le prélèvement sanguin permet le diagnostic par sérologie (diagnostic indirect).

### **1) Conditions de prélèvement**

Quel que soit le type de prélèvement, des bonnes pratiques doivent être respectées au vu du risque de contagiosité que représente le prélèvement sur le patient. Le professionnel de santé qui réalise le prélèvement doit effectuer un habillage conforme à la maîtrise du risque infectieux. La tenue du préleveur doit contenir :

- Un masque FFP2,
- Une surblouse de protection ainsi qu'un tablier dans le cas où la blouse de protection n'est pas imperméable,
- Une charlotte ou autre couvre-chef permettant la protection des cheveux,
- Des gants,
- Des lunettes ou une visière de protection oculaire.

Les étapes de l'habillage à respecter sont les suivantes :

1. Le préleveur ne doit pas porter de bijoux, ni de vernis et doit avoir les ongles courts. Les cheveux longs doivent être attachés avec un élastique : la coiffure doit faciliter le port et le retrait de la charlotte.
2. Avant de procéder à l'habillage et à la manipulation des différents équipements de protection individuel, le préleveur doit réaliser une friction des mains avec une solution hydro alcoolique afin de garantir leur non-contamination.
3. Enfiler la surblouse et le tablier si la surblouse n'est pas imperméable.
4. Mettre la charlotte de protection.
5. Mettre le masque FFP2 et réaliser un test d'étanchéité du masque.

## 2) Diagnostic direct

Le diagnostic direct repose sur la détection d'un élément constitutif de la particule virale. L'élément viral recherché peut être le patrimoine génétique dans le cadre d'un diagnostic par RT-PCR, ou un élément constitutif de la particule virale dans le cadre du diagnostic par test antigénique.

### a) Types de prélèvements

Le diagnostic direct doit s'effectuer sur la base d'un prélèvement contenant des particules virales sur le patient. Différents prélèvements sont possibles :

**Prélèvement au niveau rhino-pharyngé :** prélèvement à l'aide d'un écouvillon au niveau du nasopharynx. L'écouvillon doit être introduit sur 8 centimètres après l'entrée de la fosse nasale jusqu'à atteindre le fond de la fosse nasopharyngée. Le prélèvement peut servir au diagnostic d'un patient asymptomatique. Pour ce type de prélèvement, l'écouvillon doit être composé de fibres synthétiques en plastique, les écouvillons contenant du bois ou du carbonate de calcium ne doivent pas être utilisés car ces matériaux peuvent inactiver le virus et le rendre indétectable. Une fois le prélèvement réalisé, l'écouvillon doit être placé immédiatement en milieu stérile afin d'assurer la bonne conservation de l'échantillon.

**Prélèvement au niveau oro-pharyngé :** prélèvement à l'aide d'un écouvillon au niveau de la région postérieure du pharynx en évitant tout contact avec la langue. Le prélèvement salivaire est toutefois moins sensible que le prélèvement rhino-pharyngé (d'après la HAS).

**Lavage BronchoAlvéolaire (LBA) :** le LBA est une méthode de prélèvement utilisée chez les patients présentant des symptômes sévères et n'est pas utilisée en routine. Le prélèvement est obtenu en utilisant un bronchoscope au moment de la réalisation d'une bronchoscopie ou grâce à un cathéter dans les bronches, permettant l'aspiration des fluides et par conséquent du virus.

**Prélèvement des expectorations :** le prélèvement des expectorations peut être effectué chez les patients présentant des symptômes de toux sévère. Il est demandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau stérile puis d'expectorer dans un contenant stérile et sec.

**Prélèvement au niveau des selles :** le virus est présent dans les selles des personnes infectées. Ce prélèvement peut être effectué en addition aux prélèvements respiratoires, mais n'est pas réalisé en routine. L'efficacité de ce prélèvement reste floue.

Autres prélèvements possibles pour le diagnostic direct : urine, sang<sup>63</sup>. Les différents modes de prélèvement possibles sont résumés dans le tableau 5 ci-après.

---

<sup>63</sup> Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho S-G, et al. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. BMB Rep. 30 avr 2020;53(4):191-205.

Prélèvement	Matériel de prélèvement	Température de conservation	Place dans le diagnostic	Test réalisé
Rhinopharyngé	Ecouvillon stérile en plastique	Entre 2°C et 8°C	Recommandé pour les patients symptomatiques et asymptomatiques	RT-PCR ou antigéniques
Oropharyngé	Ecouvillon stérile en plastique	Entre 2°C et 8°C	Patients symptomatiques ou dépistage de masse	RT-PCR
Lavage bronchoalvéolaire	Bronchoscopie	Entre 2°C et 8°C	Patients avec symptômes graves, peu utilisé en routine	RT-PCR
Expectorations	Contenant stérile	Entre 2°C et 8°C	Patients avec symptômes graves	RT-PCR
Urine	Contenant stérile de recueil à urine	Entre 2°C et 8°C	Confirmation de l'infection, ne permet pas le diagnostic à lui seul	RT-PCR
Selles	Contenant stérile de recueil de selles	Entre 2°C et 8°C	Confirmation de l'infection, ne permet pas le diagnostic à lui seul	RT-PCR

*Tableau 5 - Détails des différents prélèvements possibles pour réaliser le diagnostic de la COVID-19 par RT-PCR.*

## b) Diagnostic par RT-PCR

Le diagnostic par RT-PCR est une méthode utilisée en routine dans le diagnostic des infections respiratoires aiguës. Le principe de cette méthode repose sur l'amplification puis la détection du matériel génétique viral à partir d'un prélèvement pouvant être issu de plusieurs méthodes de prélèvement (*voir « types de prélèvements »*).

Après avoir été conservé en milieu stérile, l'ARN viral doit être prélevé des particules virales afin d'être converti en ADN complémentaire (ADNc), qui correspond à un simple brin d'ADN synthétisé artificiellement à partir d'un ARNm par un processus de transcription inverse. Ensuite, ce brin d'ADNc doit être amplifié afin d'être analysable. La figure 32 ci-après montre la durée nécessaire minimale au déroulement d'un test par RT-PCR. La phase de transcription inverse de l'ARN en ADNc nécessite 1,5 heures et la phase d'amplification de l'ADNc nécessite environ 2 heures<sup>64</sup>.

<sup>64</sup> Das Mukhopadhyay C, Sharma P, Sinha K, Rajarshi K. Recent trends in analytical and digital techniques for the detection of the SARS-Cov-2. Biophys Chem. mars 2021;270:106538.

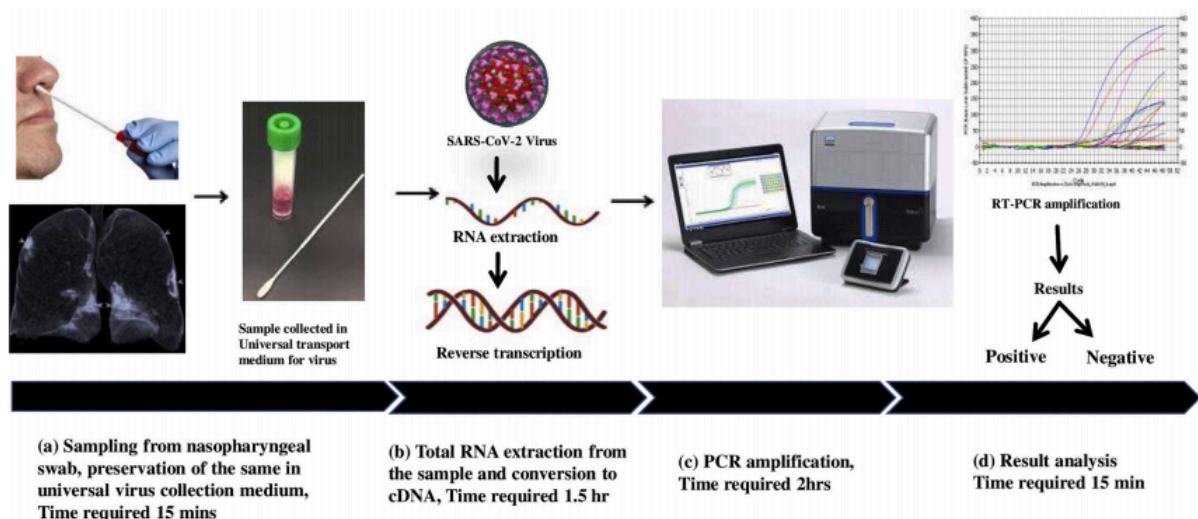


Figure 32 - Déroulement d'une détection du SARS-CoV-2 par la technique de RT-PCR<sup>54</sup>.

A la suite de l'étape d'amplification, le test peut être interprété comme positif (l'échantillon contient des particules virales) ou négatif (l'échantillon ne contient pas de particules virales).

## c) Diagnostic par test antigénique (TROD)

### (1) Principe général du test antigénique

Le diagnostic direct par test antigénique est un Test Rapide d'Orientation Diagnostic (TROD) dont le résultat est obtenu entre 15 et 30 minutes après la réalisation du test. Il est recommandé de réserver ce type de test aux cas symptomatiques car la sensibilité et la spécificité du test sont inférieures à celles par test RT-PCR. En effet, la partie du virus détectée n'est pas l'ARNm mais un antigène du virus, le plus souvent une protéine de la nucléocapside du virus, la protéine S. Le prélèvement pour les tests antigéniques s'effectue de manière rhino-pharyngé à l'aide d'un écouvillon stérile en plastique.

D'après les recommandations françaises, ce type de test doit être effectué sur les sujets symptomatiques dans un délai de quatre jours après l'apparition des symptômes ou sur les sujets asymptomatiques hors personnes-contacts ou personnes détectées au sein d'un cluster.

Depuis octobre 2020, en France, ces tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) sont autorisés dans la pratique courante du diagnostic de la maladie, en médecine de ville. Ces TROD antigéniques peuvent être réalisés par différents professionnels de santé :

- Les médecins généralistes,
- Les pharmaciens d'officine,
- Les étudiants en pharmacie ayant validé leur première année d'étude,
- Les infirmiers.

## **(2) Réalisation des tests antigéniques à l'officine**

Les pharmaciens d'officine sont autorisés à réaliser les TROD antigéniques dans leurs officines en respectant certaines conditions. Ils doivent disposer d'une formation obligatoire et de locaux adaptés avec un espace de confidentialité permettant la réalisation du TROD dans le respect des règles sanitaires, des équipements adaptés permettant d'asseoir la personne pour la réalisation du test, un point d'eau ou la mise à disposition de de solution hydro-alcoolique pour le lavage des mains, du matériel nécessaire à la réalisation du test disposant d'un marquage CE et référencé par le ministère de la santé, des équipements de protection individuels (masques FFP2, blouses, gants, charlottes, protections oculaires), du matériel permettant la désinfection des surfaces en respectant la norme virucide 14476, un circuit d'élimination des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI).

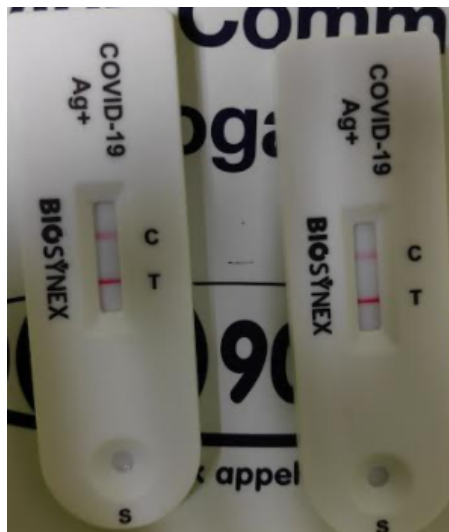
Les personnels au sein de l'officine habilités à la réalisation du prélèvement pour le test sont :

- Les pharmaciens d'officine,
- Les préparateurs en pharmacie, sous la responsabilité des pharmaciens,
- Les étudiants ayant validé leur première année en pharmacie, sous la responsabilité des pharmaciens.

En revanche, l'interprétation du test doit obligatoirement être réalisée par un docteur en Pharmacie.

### (3) Exemple de test antigénique réalisé à l'officine

Le laboratoire BIOSYNEX® a commercialisé un test rapide de diagnostic pour la détection qualitative des antigènes du SARS-CoV-2. Baptisé « BIOSYNEX COVID-19 Ag BSS », ce test permet d'obtenir un résultat en 15 minutes. Il s'agit d'un test immunochromatographique qualitatif qui utilise des anticorps monoclonaux hautement sensibles afin de détecter la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2. Le recueil de l'échantillon s'effectue par prélèvement naso-pharyngé à l'aide d'un écouvillon.



*Figure 33 - Exemple de deux tests antigéniques positifs réalisés en officine.*

La figure 33 ci-dessus est un exemple de tests positifs réalisés en officine.

### 3) Diagnostic indirect

La détection du virus de manière indirecte se fait par mise en évidence dans le sang du patient d'anticorps spécifiques au virus. La détection de ces anticorps montre une réponse immunitaire du patient contre le SARS-CoV-2.

Pour mettre en évidence cette réponse immunitaire spécifique, plusieurs méthodes sont possibles :



- Le test ELISA
- Le test par flux latéral (avec un Test Rapide d'Orientation Diagnostic (TROD)), méthode également utilisée en diagnostic direct lors de la recherche d'antigènes.

### **a) Diagnostic par sérologie**

Le diagnostic par sérologie est un diagnostic indirect permettant de détecter la réponse immunitaire engendrée par le virus. Ce diagnostic présente plusieurs avantages comparés au diagnostic par RT-PCR : une meilleure spécificité et une meilleure précision. En effet, la sérologie permet de détecter les taux d'IgM et IgG présents dans le sang, témoignant d'un contact plus ou moins ancien avec le virus. Si le taux d'IgM est élevé et le taux d'IgG égal à zéro, cela montre un contact récent avec le virus. En revanche, si le taux d'IgM est bas et le taux d'IgG est élevé, cela témoigne d'un contact ancien avec le virus<sup>65</sup>.

La sérologie présente aussi l'avantage d'être plus sensible à la détection d'un contact avec le virus chez les patients asymptomatiques. Cependant, le diagnostic par sérologie ne permet pas d'affirmer que le patient est, au moment où il réalise le diagnostic, porteur ou non du virus, contrairement aux tests par RT-PCR.

### **b) Diagnostic par Test Rapide d'Orientation Diagnostic (TROD).**

Le diagnostic par TROD permet de détecter dans un échantillon la présence d'IgM, montrant la présence d'anticorps spécifiques synthétisés lorsque l'infection est récente, et d'IgG, montrant la présence d'anticorps spécifiques synthétisés lorsque l'infection est ancienne. Les TROD utilisent la méthode du flux latéral.

---

<sup>65</sup> Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. J Biosci. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7683586/>

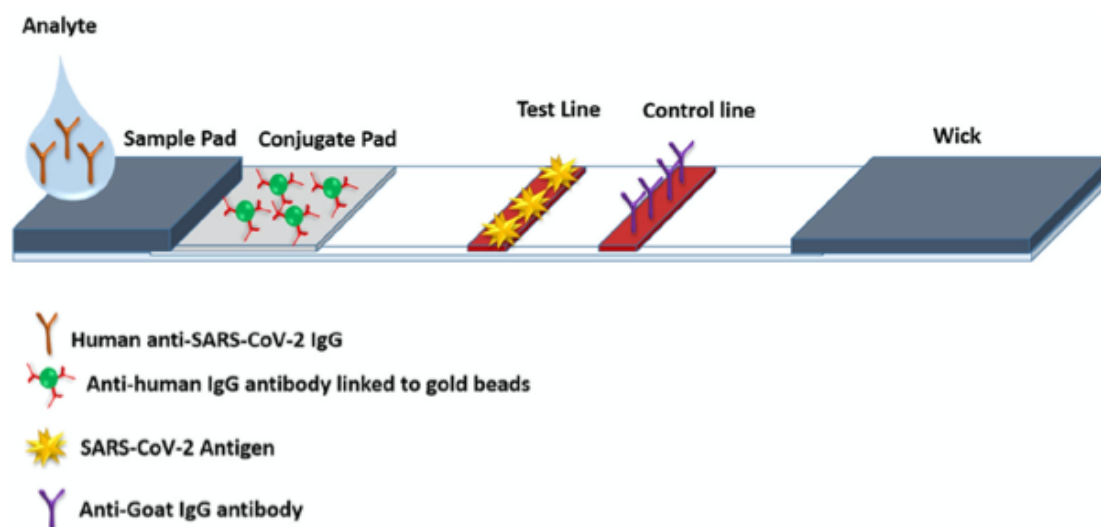


Figure 34 - schéma expliquant la détection d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 à partir d'un échantillon en utilisant la méthode du flux latéral<sup>66</sup>.

La figure 34 ci-dessus résume schématiquement le processus du flux latéral. L'échantillon sanguin déposé au niveau du site de dépôt « *sample pad* » migre par immunochromatographie. Si l'échantillon contient des anticorps IgG anti SARS-CoV-2, ces anticorps se conjuguent à des anticorps IgG anti-IgG anti SARS-CoV-2 au niveau du site de conjugaison « *conjugate pad* ». La migration se poursuit jusqu'à la ligne test « *Test line* ». En cas de présence de complexes anticorps anti-IgG anti SARS-CoV-2 et anticorps IgG anti SARS-CoV-2, un marqueur apparaît sur le test. La ligne de contrôle « *Control line* » permet de s'assurer du bon fonctionnement du test. La migration se poursuit ensuite jusqu'à la fin du test, « *wick* ». Le test sera donc positif en cas d'apparition d'un marqueur au niveau de la ligne de test. La migration dure entre 10 minutes et 15 minutes<sup>65</sup>. Ce test est un test qualitatif car il ne permet pas la quantification des IgM et des IgG mais seulement leur détection.

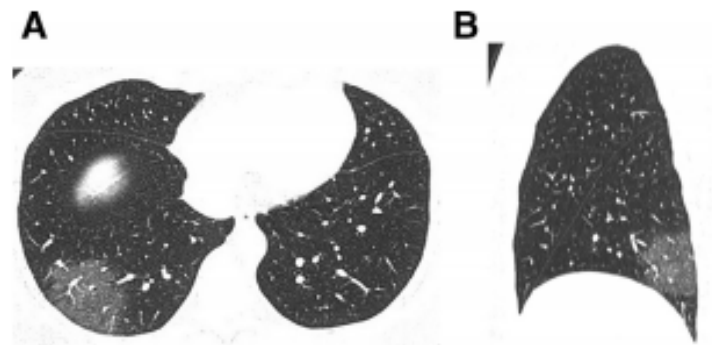
<sup>66</sup> Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. Appl Microbiol Biotechnol. 4 janv 2021;1-15.

## B. Place de l'imagerie dans le diagnostic de la COVID-19

L'imagerie dans le cadre du diagnostic de la maladie se fait par des techniques de TomoDensitoMétrie (TDM) à l'aide d'un scanner. Des rayons X rotatifs sont pointés sur le patient permettant de construire une image en deux dimensions du patient<sup>67</sup>. Ce type d'imagerie n'est utilisé que chez les cas graves de la maladie afin de mettre en évidence les lésions pulmonaires dues à la maladie.

D'après une étude publiée en février 2020, sur un échantillon de 87 patients, la sensibilité de l'examen par TDM était de 97,2% contre 84,6% pour le diagnostic par RT-PCR<sup>68</sup>. Les lésions pulmonaires retrouvées permettent de classer l'évolution de la maladie en quatre phases :

- **Phase précoce** : durant cette phase, les patients montrent une symptomatologie modérée et les lésions pulmonaires qui sont limitées à une ou plusieurs zones et sont retrouvées dans les zones sous pleurales des poumons. Ces lésions montrent l'invasion virale le long des voies pulmonaires basses s'étendant de la périphérie vers le centre des poumons (figure 35).



*Figure 35 - (A) Image par TomoDensitoMétrie montrant des opacités dans le segment basal postérieur du lobe inférieur droit. (B) Image en TomoDensitoMétrie montrant la localisation des lésions au niveau du segment postérieur basal du lobe droit<sup>69</sup>.*

<sup>67</sup> Computed Tomography (CT) [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>

<sup>68</sup> Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol. mai 2020;126:108961.

<sup>69</sup> Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. Acad Radiol. mai 2020;27(5):603-8.

- **Phase progressive** : durant cette phase, les lésions pulmonaires progressent rapidement et correspondent à une symptomatologie sévère de la maladie. Le nombre de lésions augmente significativement par rapport à la phase précoce. Ces lésions s'étendent et se densifient (figure 36).



Figure 36 - Image par TomoDensitoMétrie montrant de nombreuses opacités localisées principalement le long des faisceaux bronchiques<sup>49</sup>.

- **Phase sévère** : les lésions pulmonaires sont à leur paroxysme 14 jours après le début des symptômes. Pour certains cas, des lésions bilatérales peuvent apparaître plus précocement avec des infiltrations diffuses dans tous les segments des poumons. Ce phénomène est appelé « *poumon blanc* » (figure 37).

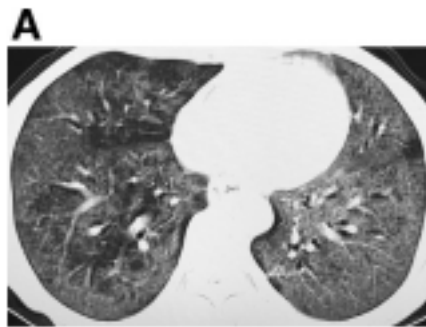


Figure 37 - Image par TomoDensitoMétrie montrant des opacités répandues au niveau des deux poumons<sup>70</sup>.

<sup>70</sup> Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. Acad Radiol. mai 2020;27(5):603-8.

- **Phase dissipative** : la plupart du temps, la phase dissipative survient après 14 jours et correspond à l'absorption des lésions mais une fibrose peut perdurer. Dans certains cas, la phase dissipative peut arriver plus précocement et la phase précoce peut être suivie directement par la phase dissipative, sans les phases progressives et sévères (figure 38).

**B**



*Figure 38 - Réexamen par TomoDensitoMétrie des lésions pulmonaires chez un patient 12 jours après le diagnostic de la maladie montrant que la majorité des lésions pulmonaires se sont résorbées.*

## **V. Traitements et prévention de la COVID-19**

### **A. Prévention**

Durant la première phase de la pandémie, en l'absence de vaccins et de traitement efficace, les mesures préventives non médicamenteuses étaient les seules à avoir un réel impact sur la baisse des contaminations au SARS-CoV-2. Ces mesures préventives sont destinées à la fois aux comportements individuels mais aussi aux comportements collectifs.

#### **1) Distanciation sociale**

La distanciation sociale est la première mesure à avoir été mise en œuvre dans le cadre de la lutte contre le SARS-CoV-2. En effet, dès le début de la pandémie, il a été recommandé aux populations une distanciation physique de plus d'un mètre avec les autres individus ainsi que de limiter au maximum les contacts physiques directs (serrage des mains, bises...) <sup>71</sup>.

Une synthèse de 172 études observationnelles menées dans 16 pays sur les 6 continents a montré que le risque de transmission du virus est moins important lorsque la population applique une distanciation de plus d'un mètre entre les individus. Toutefois, la distanciation physique ne permet pas à elle seule de réduire les contaminations de manière significative <sup>72</sup>.

#### **2) Port du masque**

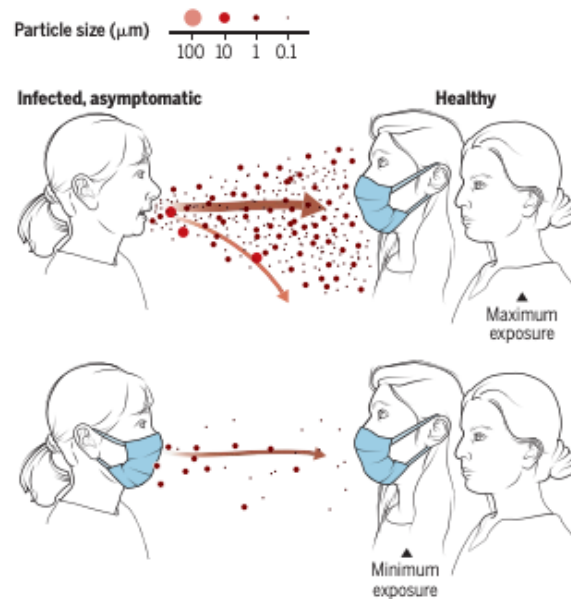
La contamination à la COVID-19 s'effectuant principalement par l'inhalation de gouttelettes mesurant entre 5 et 10 microns émise par des sujets contaminés lorsqu'ils respirent, toussent, parlent et éternuent, le port du masque est un élément essentiel de prévention non médicamenteuse face à la maladie. Cette contamination peut

---

<sup>71</sup> Hatmi ZN. A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. SN Compr Clin Med. 26 janv 2021;1-18.

<sup>72</sup> Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. juin 2020;395(10242):1973-87.

s'effectuer aussi bien avec des sujets symptomatiques qu'asymptomatiques, c'est pourquoi la généralisation du port du masque a été mise en place.



*Figure 39 - Illustration de la diffusion de gouttelettes potentiellement contaminantes avec et sans masque.*

La figure 39 ci-dessus est une illustration montrant la propagation des gouttelettes ainsi que leur taille en fonction du port ou non du masque chirurgical. Cette figure montre également que l'exposition aux gouttelettes est maximale lorsque deux personnes ne portent pas de masque et minimale lorsque deux personnes portent le masque.

En extérieur, de nombreux facteurs déterminent la concentration virale présente dans les gouttelettes émises par les sujets contaminés : par exemple, le vent joue un rôle dans la propagation des gouttelettes dans l'environnement. Toutefois, les concentrations virales semblent vite diluées dans un environnement extérieur, même si plusieurs études ont montré la possibilité de contamination dans un milieu extérieur<sup>73</sup>.

<sup>73</sup> Science, Magazine, 26 juin 2020, Vol. 368, Issue 6498, pp. 1422-1424 DOI : 10,1126 "Reducing transmission of SARS-CoV2".

### 3) Désinfection des mains et des surfaces à l'alcool

Les Solutions Hydro-Alcooliques (SHA) et gels hydro-alcooliques utilisés dès le début de la pandémie doivent respecter une formulation établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et doivent contenir quatre composés :

- De l'alcool, pouvant être remplacé par de l'éthylalcool ou de l'isopropanol,
- De l'eau,
- De la glycérine,
- De l'eau oxygénée (du peroxyde d'hydrogène).

Parmi la composition des SHA et gels hydro-alcooliques, la neutralisation des virus est principalement due à l'alcool. En effet, la structure lipidique des particules virales est détruite par dénaturation et ne résiste pas à la présence d'alcool. Toutefois, ces caractéristiques sont retrouvées uniquement pour de l'alcool supérieur à 60%. La figure 40 ci-dessous résume le processus de destruction de la membrane lipidique des particules virales par l'alcool<sup>74</sup>.

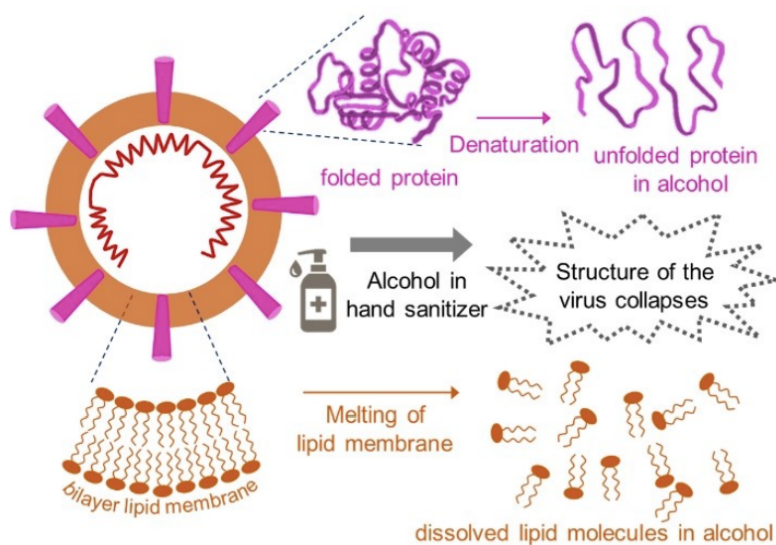


Figure 40 - Processus de dénaturation de la membrane lipidique des particules virales par l'alcool.

<sup>74</sup> Adhikari B, Sahu N. COVID-19 into Chemical Science Perspective: Chemical Preventive Measures and Drug Development. ChemistrySelect. 5 mars 2021;6(9):2010-28.



De plus, la présence de peroxyde d'hydrogène joue également un rôle dans la destruction des particules virales par oxydation du matériel génétique et de certaines protéines au niveau des cystéines, comme le montre la figure 41 ci-dessous<sup>75</sup>.

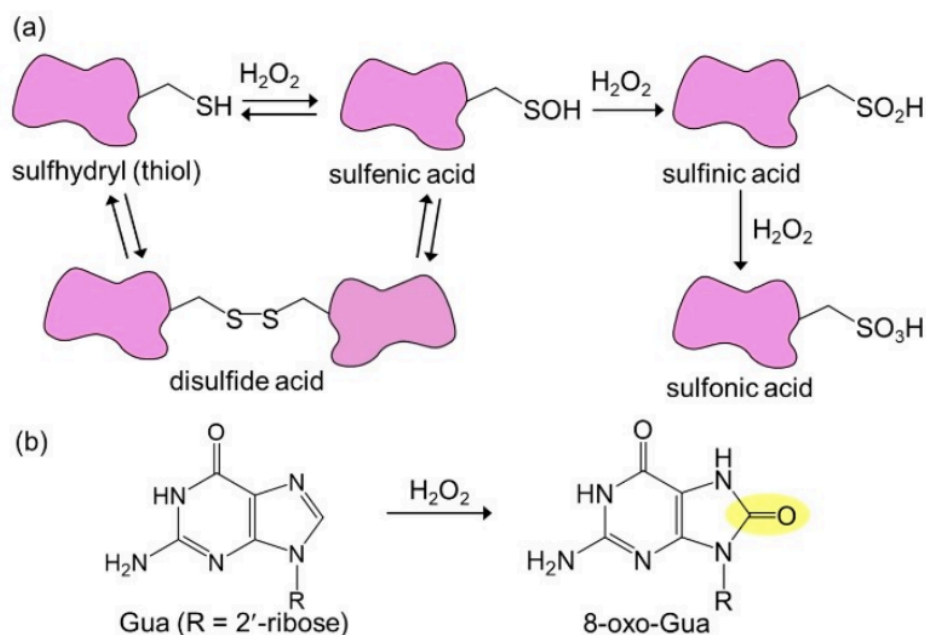


Figure 41 - (a) processus d'oxydation de la structure de la cystéine par le peroxyde d'hydrogène, (b) processus d'oxydation d'une guanosine par le peroxyde d'hydrogène.

<sup>75</sup> Adhikari B, Sahu N. COVID-19 into Chemical Science Perspective: Chemical Preventive Measures and Drug Development. ChemistrySelect. 5 mars 2021;6(9):2010-28.

## **B. Traitements**

### **1) Traitement des formes bénignes**

Le traitement des formes bénignes à la COVID-19 doit rester symptomatique : prise de paracétamol dans les posologies usuelles pour le traitement de la fièvre et des éventuelles douleurs, repos, bonne hydratation et alimentation. Il est également conseiller de désobstruer le nez avec des solutions à base d'eau de mer ou du sérum physiologique pour faciliter la respiration.

L'isolement des patients positifs à la COVID-19, symptomatiques ou non, fait également parti des traitements non médicamenteux préconisés afin d'éviter la propagation du virus et de la maladie.

A ce jour, aucun traitement, mis à part le traitement des symptômes associés à l'infection, n'a mis en évidence un bénéfice dans le traitement des formes légères à la COVID-19.

### **2) Traitement des formes graves en réanimation**

#### **a) Oxygénothérapie**

Lorsqu'une forme grave de la maladie apparaît, la symptomatologie avec insuffisance respiratoire survient de manière fréquente après 7 à 10 jours d'évolution de la maladie. Ce délai d'apparition d'une symptomatologie plus grave a été montré dans plusieurs études, notamment en Chine<sup>76</sup>. L'insuffisance respiratoire sévère est le principal critère pour être éligible à une prise en charge en service de réanimation.

En cas d'insuffisance respiratoire légère et de lésions pulmonaires modérées, une ventilation non invasive est mise en place à l'aide de lunettes nasales, de masques simples ou à haute concentration.

---

<sup>76</sup> Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

La présence d'une insuffisance respiratoire sévère, accompagnée de lésions pulmonaires sévères, nécessite la mise en place d'une intubation endotrachéale rapide. Les réglages de la ventilation mécanique se font en fonction de la mécanique respiratoire du patient. Lorsque l'hypoxémie s'améliore, un sevrage de la ventilation doit être débuté et peut être prolongé chez certains patients<sup>77</sup>.

## **b) Traitements médicamenteux**

A la fin 2020, seuls trois types de traitements avaient montré un bénéfice significatif dans la prise en charge de la COVID-19 :

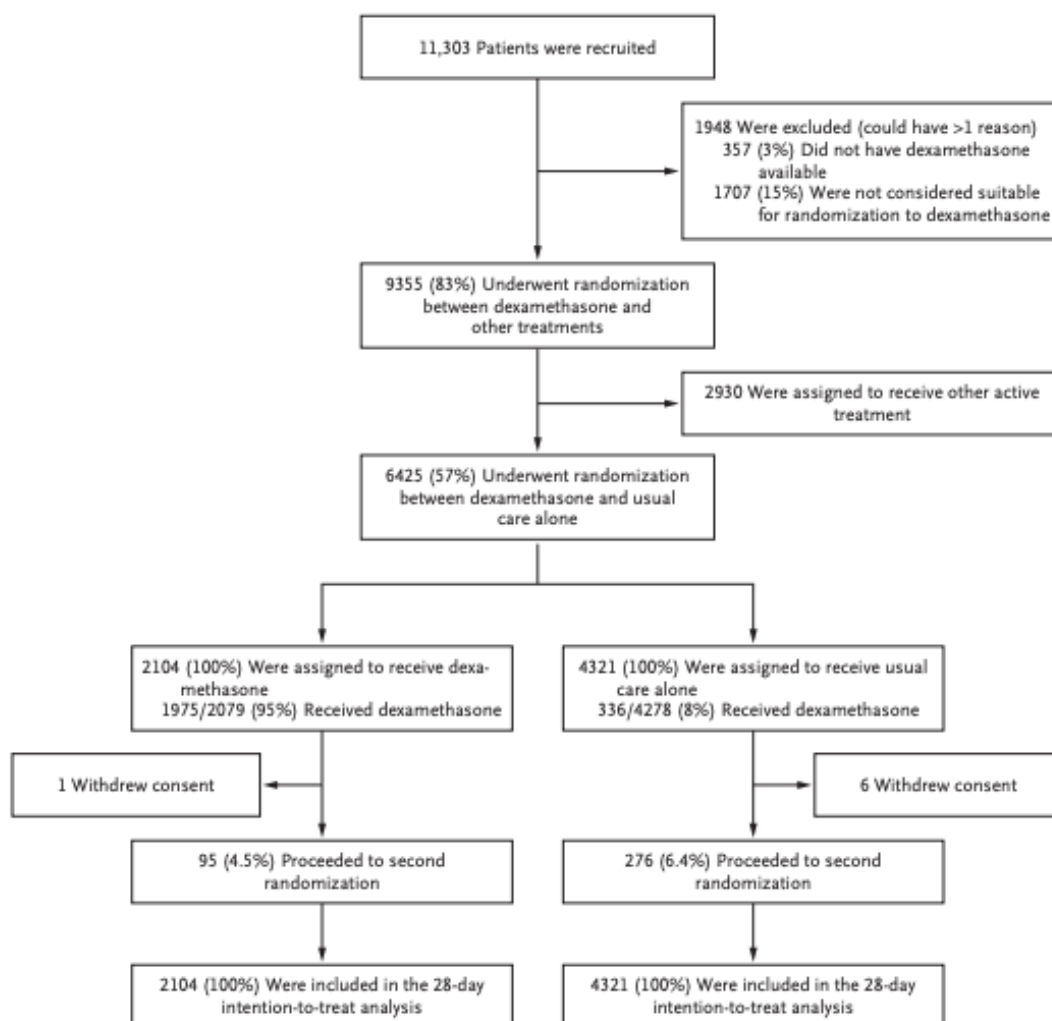
- Les corticoïdes, et plus précisément la dexaméthasone,
- Les anticoagulants à dose prophylactique,
- Le remdésivir.

### **(1) Corticoïdes**

Une étude baptisée « RECOVERY » incluant 11 303 patients et publiée dans *The New England Journal of Medicine* a montré l'efficacité de la dexaméthasone dans la réduction de la mortalité due à la COVID-19. Sur les 11 303 patients initialement inclus dans l'étude, 1 948 patients ont été exclus car ils n'étaient pas éligibles à un traitement par dexaméthasone. 9 355 patients ont donc été randomisés entre le traitement par dexaméthasone et d'autres traitements. 2 930 patients ont été sélectionnés pour recevoir d'autres traitement que l'essai clinique et 6 425 patients ont été sélectionnés pour recevoir la dexaméthasone ou les traitements utilisés habituellement. Parmi les 6 425 patients, 2 104 ont reçu le protocole de traitement par dexaméthasone et 4 312 ont reçu les traitements habituels. La randomisation s'est effectuée à l'aide d'un système de randomisation en ligne avec un ratio 2:1 en faveur du groupe de patients traités par le protocole de soins classique.

---

<sup>77</sup> Netgen. COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-691-2/COVID-19-Prise-en-charge-aux-soins-intensifs#B15>



*Figure 42 - recrutement et randomisation des patients inclus dans l'étude RECOVERY montrant l'efficacité de la dexaméthasone sur la réduction de la mortalité due à la COVID-19.*

Le protocole de traitement par la dexaméthasone utilisé pour l'étude était de 6mg par jour pendant 10 jours de traitement. Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause confondue à 28 jours après la randomisation. Le second critère de jugement était la fin de la prise en charge hospitalière et l'absence de traitement par ventilation mécanique invasive.

D'après les résultats de l'étude, la mortalité à 28 jours chez les patients traités par le protocole de dexaméthasone était significativement inférieure au groupe de patients traités par les soins classiques, avec un intervalle de confiance à 95% : 482 patients sur les 2 104 patients traités par le protocole de dexaméthasone sont décédés, soit 22,9% des patients et 1 110 patients des 4 321 patients traités par le protocole de

soins classiques sont décédés, soit 25,7% des patients. Ces résultats sont résumés par la figure 43.

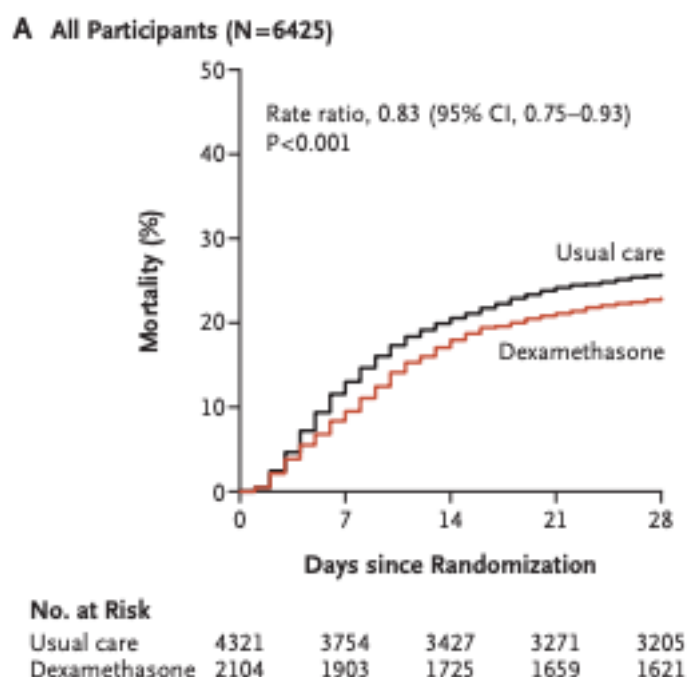


Figure 43 - Résultats de l'étude RECOVERY sur l'efficacité de la dexaméthasone sur la réduction de la mortalité due à la COVID-19.

## (2) Anticoagulants

Une des complications la plus fréquemment rencontrée dans la prise en charge des formes graves de la COVID-19 en réanimation est l'apparition de phénomènes thromboemboliques artériels et veineux, comme des embolies pulmonaires ou des thromboses veineuses profondes.

Une étude menée sur des patients hospitalisés pour COVID-19 au Japon a montré l'efficacité d'une prophylaxie par traitement anticoagulant sur l'apparition d'évènements thromboemboliques liés à la maladie.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une cohorte de patients menée du 1<sup>er</sup> février 2020 au 31 août 2020 au sein des hôpitaux « Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital » et « Tokyo Metropolitan Hiroo

*Hospital* ». Tous les patients ayant été admis dans les deux hôpitaux durant la période de l'étude ont été inclus dans ces études.

Le principal critère de jugement de cette étude était la prévalence de tout évènement thromboembolique, comprenant les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses profondes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux de type ischémique.

Les patients étaient considérés comme traités par anticoagulants s'ils ont bénéficié d'un traitement par héparines non fractionnées injectables, héparines calciques, anticoagulants oraux directs ou warfarine (anti-vitamine K).

Au cours de l'étude, les données de 628 patients admis dans les deux hôpitaux pour COVID-19 ont été exploitées. Parmi ces 628 patients, les résultats suivant ont été obtenus :

- 0,2% des patients présentant une forme modérée de la maladie ont subi un évènement thromboembolique et 3,0% des patients avec une forme modérée étaient traités par une prophylaxie par anticoagulants.
- 3,0% des patients présentant une forme grave de la maladie ont subi un évènement thromboembolique et 10,0% des patients présentant une forme grave de la maladie étaient traités par une prophylaxie par anticoagulants.
- 7,5% des patients présentant une forme critique de la maladie ont subi un évènement thromboembolique et 20,1% des patients présentant une forme critique de la maladie étaient traités par une prophylaxie par anticoagulants.

Ces résultats sont présentés sur la figure 44 ci-dessous.

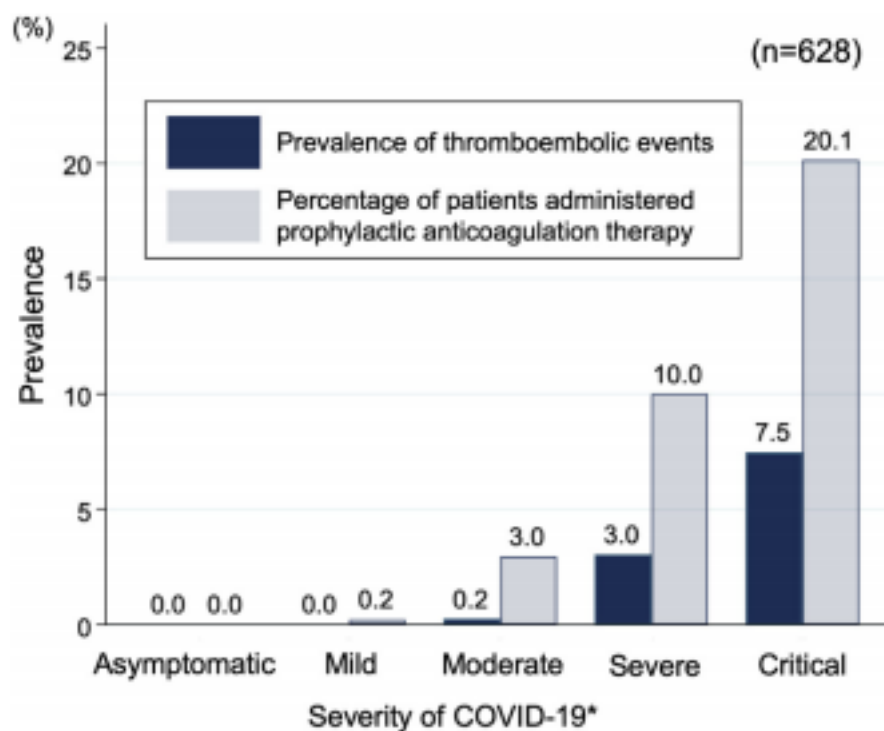


Figure 44 - Prévalence des évènements thromboemboliques et pourcentage de patients traités par anticoagulant prophylactique<sup>78</sup>.

Cette étude n'a pas pu montrer de différence significative dans l'apparition d'évènements thromboemboliques entre les patients traités en prophylaxie par anticoagulants et les patients non traités par cette prophylaxie : le faible nombre de patients traités en prophylaxie par anticoagulant (seulement 10% des patients) en est une des raisons.

Une analyse menée sur 37 études et 19 510 patients, qui se sont intéressées au potentiel des anticoagulants dans la prise en charge de la COVID-19 afin d'en limiter les complications, a quant à elle conclu en un rôle significatif des anticoagulants en préventif afin d'éviter les complications thrombo-emboliques de la maladie. Dans cette analyse, les doses standards prophylactiques en anticoagulants montrent une diminution de la mortalité à l'hôpital due à la COVID-19, sans augmentation des accidents hémorragiques. En revanche, pour des doses plus élevées en

anticoagulants, l'analyse n'a montré aucun bénéfice mais une majoration des accidents hémorragiques<sup>79</sup>.

### (3) Le remdésivir

Le remdésivir, dont la structure chimique est illustrée par la figure 45, est la pro-droque d'un analogue nucléosidique pouvant être métabolisé au sein des cellules en un analogue de l'adénosine triphosphate ayant des propriétés inhibitrices de l'ARN polymérase.

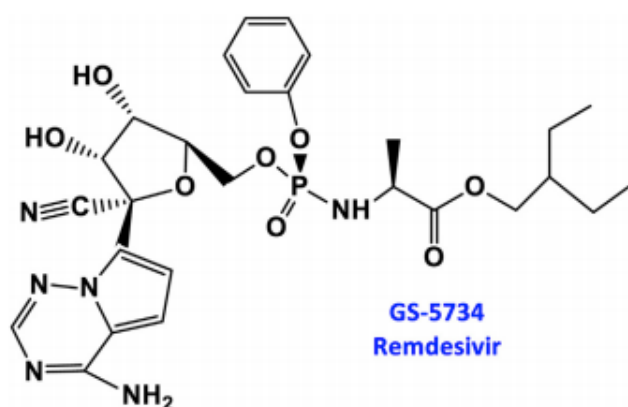


Figure 45 - Structure chimique du remdésivir.

La structure chimique du remdésivir est composée de trois groupements phosphate, ayant une affinité pour l'ARN polymérase. Une fois associée au matériel génétique du virus, la présence du groupement carbone-azote provoque une modification de la structure de l'ose contenu dans l'ARN viral, provoquant l'arrêt de la synthèse de l'ARN viral et ainsi la réplication du virus (figure 46 ci-après).

<sup>79</sup> Moonla C, Sosothikul D, Chiasakul T, Rojnuckarin P, Uaprasert N. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 1 janv 2021;27:10760296211009000



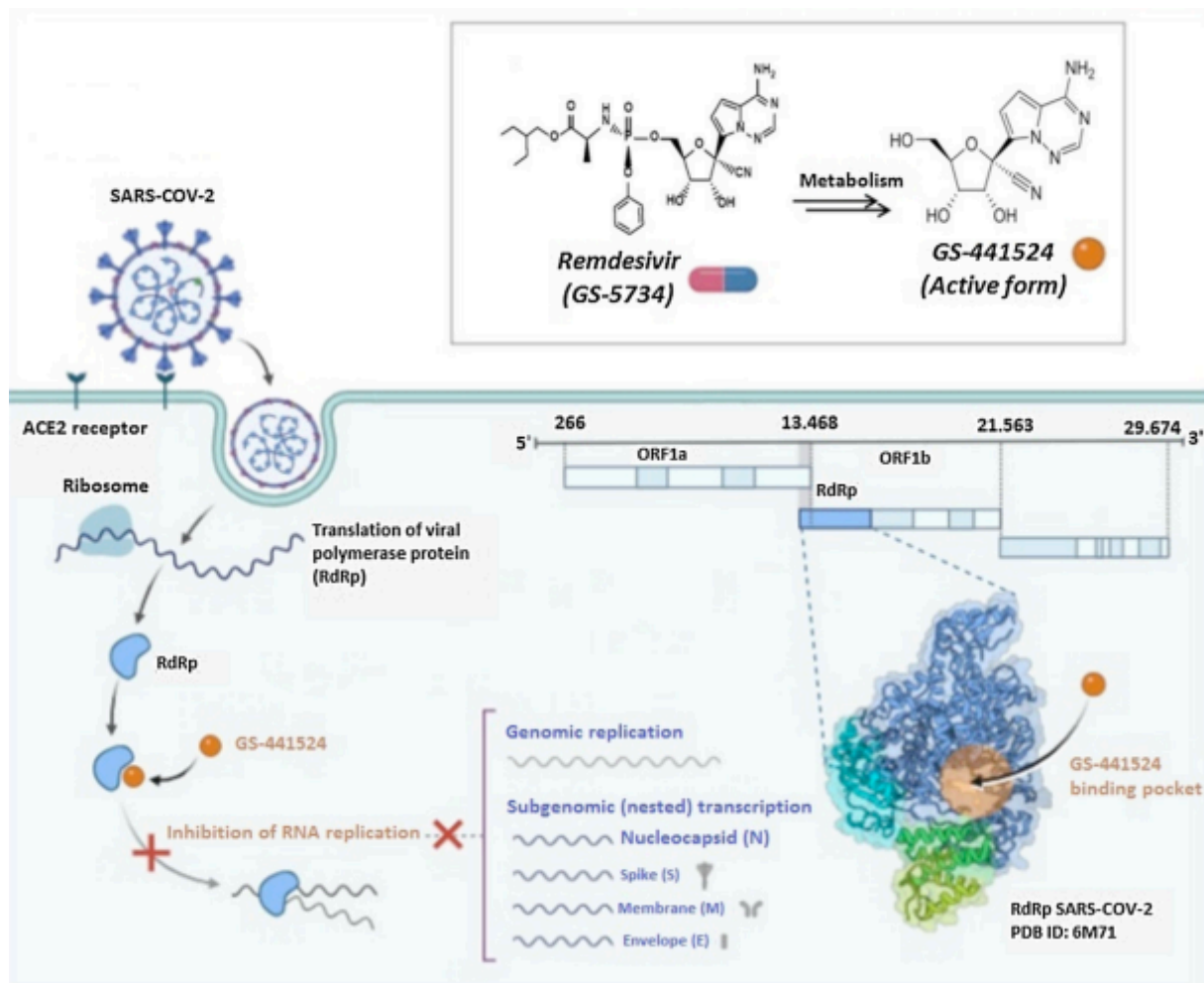


Figure 46 - Mécanisme d'action du remdésivir dans le traitement de la COVID-19.

Une étude menée sur 61 patients positifs à la COVID-19 et présentant une forme sévère de la maladie avec traitement par oxygénothérapie a montré l'intérêt du traitement par remdésivir sur une durée de 10 jours. Les 61 patients de l'étude ont reçu chacun au moins une dose de 200mg de remdésivir en IV le premier jour de traitement puis des doses de 100mg les 9 jours suivants. Au terme du traitement 8 patients ont été exclus des résultats et sur les 53 patients restant, 40 patients ont reçu les 10 jours de traitement, 10 patients ont reçu 5 à 9 jours de traitement et 3 patients ont reçu moins de 5 jours de traitement. L'objectif de l'étude était de recenser le nombre de patients nécessitant une assistance respiratoire après le traitement par le remdésivir. 18 jours après la première dose de remdésivir, 36 des 53 patients ont montré une amélioration de leur capacité respiratoire, soit 68% des patients alors que

8 des 53 patients ont montré une détérioration de leur état respiratoire, soit 15% des patients. La figure 47 ci-dessous résume les résultats complets de l'étude<sup>80</sup>.

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
No. of Patients in Oxygen-Support Group after Treatment (%)	Category on ordinal scale →	5	4	3	2
	Death	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasive	9 (26)	1 (14)	0	0
	Noninvasive	3 (9)	0	0	0
	Low-flow oxygen	0	0	0	0
	Ambient air	8 (24)	0	0	0
	Discharged	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Improvement	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
		↑ Category on ordinal scale			

Figure 47 - Capacités respiratoires chez 61 patients avant et après traitement par le remdésivir dans la prise en charge de la COVID-19.

Toutefois, la place du remdésivir dans la prise en charge des patients atteints par la COVID-19 reste marginale et ce traitement n'est pas utilisé en médecine de ville ou en milieu hospitalier.

<sup>80</sup> Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 11 juin 2020;382(24):2327-36.

## C. Vaccins

### 1) Développement des vaccins

Dès la découverte du virus et de la maladie qu'il génère, il a semblé primordial de mettre en place des recherches pour un futur vaccin. Une « course au vaccin » s'est alors lancée entre les différents laboratoires pharmaceutiques candidats.

Plusieurs stratégies ont vu le jour, ciblant plusieurs structures du virus :

- Une sous-unité protéique,
- L'ADN ou l'ARN,
- La particule virale.

D'autres stratégies se sont basées sur le développement d'un vaccin à partir du virus lui-même.

- Virus vivant atténué,
- Virus inactivé,
- Virus recombinant.

A la date du 8 décembre 2020, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, 52 candidats vaccins étaient en phase d'essais cliniques et 162 candidats vaccins étaient en phase d'évaluation pré-clinique, soit un total de 214 candidats vaccins<sup>81</sup>.

---

<sup>81</sup> <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

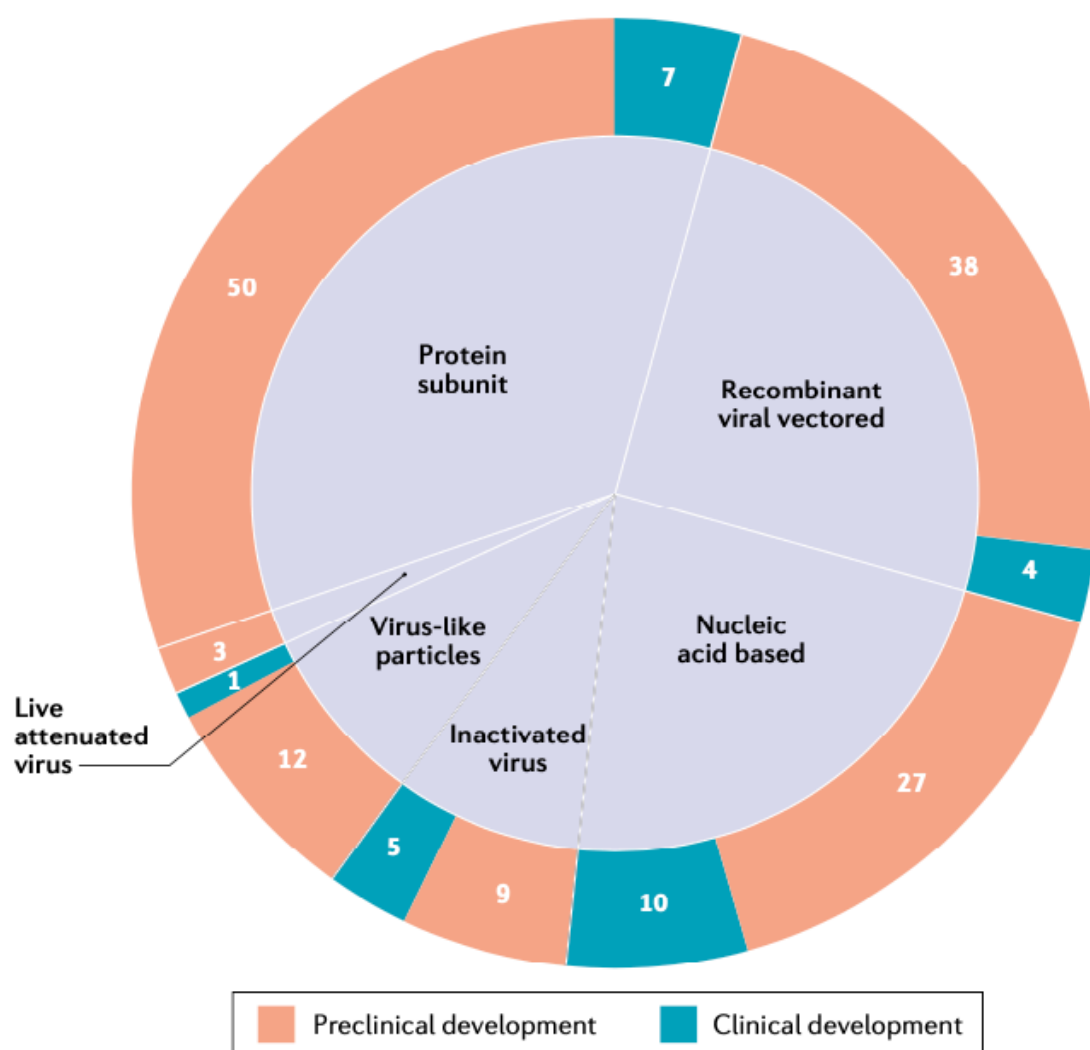


Figure 48 - Répartition des différents types de candidats vaccins contre la COVID-19 en décembre 2020<sup>82</sup>.

La figure 48 ci-dessus montre la répartition des différents types de candidats vaccins en décembre 2020. 42 candidats vaccins en développement se basent sur la technologie du virus recombinant, dont 4 en phase d'essais cliniques. 37 candidats vaccins en développement se basent sur les acides nucléiques, dont 10 en phase d'essais cliniques. 14 candidats vaccins en développement se basent sur la technologie du virus inactivé, dont 5 en phase d'essais cliniques. 13 candidats vaccins en développement se basent sur une particule virale de synthèse, dont 1 en phase

<sup>82</sup> Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 4 sept 2020;1-18.

d'essais cliniques. 3 candidats vaccins en développement, en phase de développement pré-clinique, se basent sur un virus vivant atténué et 57 candidats vaccins en développement se basent sur une sous-unité protéique du virus, dont 7 en phase d'essais cliniques<sup>83</sup>.

## **2) Candidats vaccins basés sur une sous-unité protéique**

Au 8 décembre 2020, 7 vaccins à sous-unité protéique étaient en cours d'essais cliniques et 50 autres étaient en phase d'essais pré-cliniques. La technologie de la vaccination par sous-unité protéique est la plus utilisée en recherche dans le cadre de la vaccination contre la COVID-19.

La sous-unité protéique présente dans ces vaccins induit une réponse immunitaire par l'intermédiaire de lymphocytes  $T_H$   $CD4^+$  et la production d'anticorps. La sous-unité protéique utilisée dans ces vaccins est dérivée de la protéine S du virus. Ce type de vaccin nécessite une formulation avec un adjuvant car la sous-unité protéique seule n'induit pas une immunogénicité suffisante. Aussi, ce type de vaccin nécessite souvent des administrations répétées afin d'être efficace. Toutefois, les vaccins à sous-unité protéique ne permettent pas une activation suffisante des lymphocytes  $T$   $CD8^+$ , ce qui représente leur limite.

## **3) Candidats vaccins basés sur les acides nucléiques**

### **a) Généralités et mécanisme d'action**

Au 8 décembre 2020, il y a 6 vaccins à ARN messager et 4 vaccins à ADN en phase d'essais cliniques. 16 autres candidats vaccins basés sur l'ARN messager et 11 autres candidats vaccins basés sur l'ADN sont en cours de développement pré-clinique.

L'ARN messager (ARNm) représente le lien entre l'ADN d'une cellule et la synthèse des protéines par les ribosomes. Pour être internalisé au sein des cellules, le vaccin à ARNm doit être contenu dans des nanoparticules lipidiques permettant le passage au

---

<sup>83</sup> Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 4 sept 2020;1-18.

niveau intracellulaire de l'ARNm. Ces nanoparticules lipidiques permettent d'éviter la dégradation de la molécule d'ARNm si elle était injectée « nue »<sup>84</sup>. Contrairement aux vaccins basés sur la stratégie du virus recombinant, le complexe transportant l'ARNm est composé de nanoparticules lipidiques permettant de délivrer l'ARNm directement au niveau du cytoplasme de la cellule hôte. Un autre avantage du vaccin à ARNm est qu'il ne transporte pas de virus, qu'il soit vivant atténué ou recombinant, ce qui est un avantage d'un point de vue efficacité et sécurité.

Les vaccins à ARNm sont non infectieux et l'ARNm contenu dans le vaccin provient d'une transcription *in vitro*, contrairement aux vaccins vivants atténués, aux vaccins inactivés et aux vaccins contenant une sous unité protéique. La transcription *in vitro* de l'ARNm permet également une production plus rapide.

---

<sup>84</sup> Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. avr 2018;17(4):261-79.

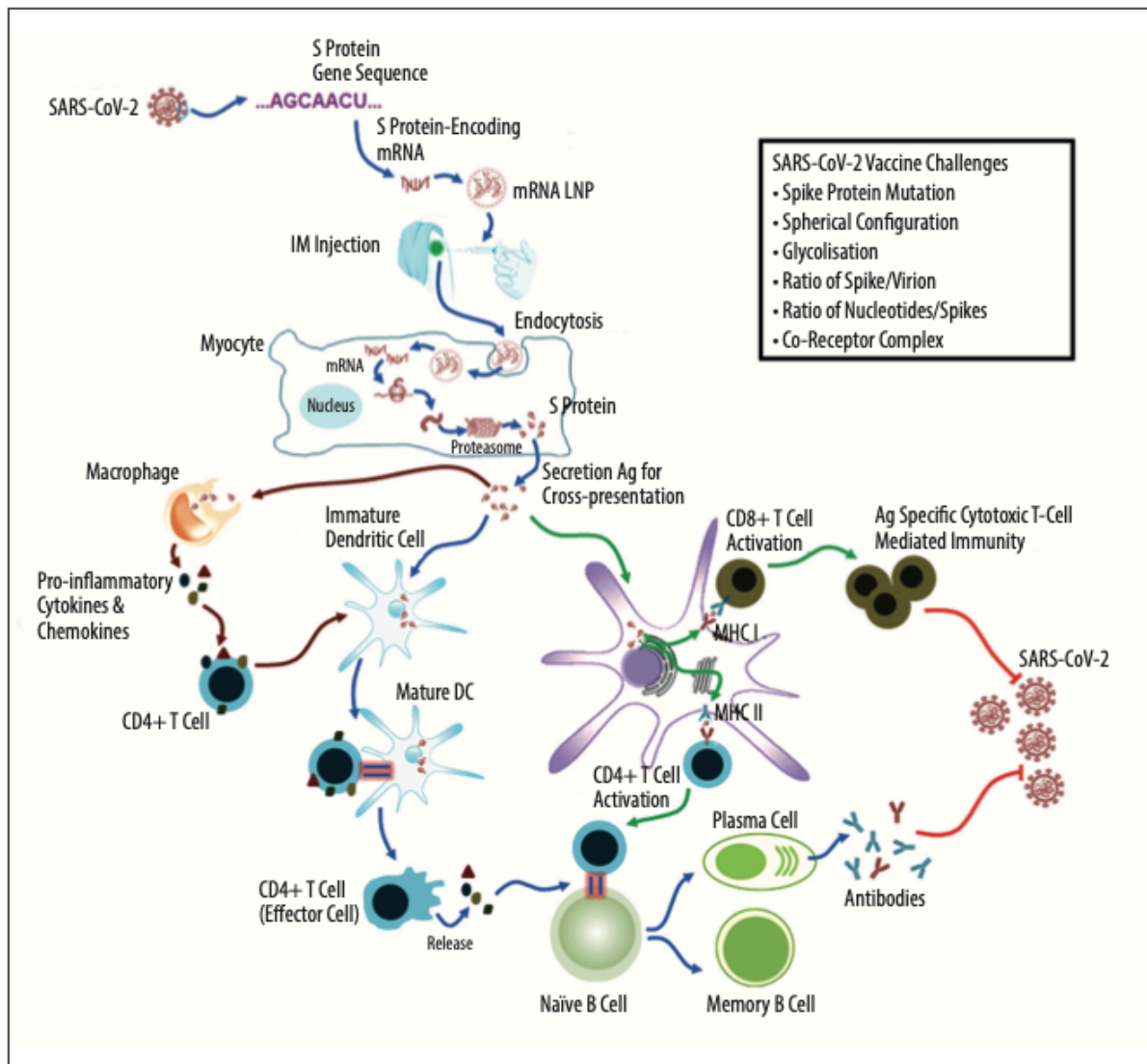


Figure 49 - Schéma de la stratégie vaccinale à partir de l'ARN messager<sup>85</sup>.

La figure 49 ci-dessus est un schéma d'un vaccin basé sur l'ARNm induisant une réponse immunitaire contre les protéines S du virus SARS-CoV 2.

<sup>85</sup> Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. Med Sci Monit. 5 mai 2020;26:e924700-1-e924700-8.

Plusieurs laboratoires ont ou sont en train de développer un vaccin à ARNm :

- Le laboratoire Moderna en association avec le NIAID, sous le nom de vaccin « mRNA-1273 », commercialisé depuis le 6 janvier 2021.
- Le laboratoire BioNTech, en association avec Pfizer et Fosun Pharma, sous le nom de vaccin « BNT162b2 », commercialisé depuis le 21 décembre 2020.
- Le laboratoire CureVac, sous le nom « CVnCoV ».

Ces trois candidats vaccins utilisent la technologie de l'ARNm associé à des nanoparticules lipidiques.

### **b) Exemple du vaccin BNT162b2**

Le vaccin BNT162b2 est développé par les laboratoires BioNTech, Pfizer et Fosun Pharma. Ce vaccin est composé d'une nanoparticule lipidique contenant un fragment d'ARN permettant de coder la protéine « *spike* » du SARS-CoV-2.

Une étude a été menée durant les essais cliniques de phase 3 et publiée dans « *The New England Journal of Medicine* » sur un total de 43 548 participants âgés de 16 ans et plus dont 43 448 ont reçu deux injections de 30 microgrammes par dose du candidat vaccin à 21 jours d'intervalle, 21 720 patients avec le vaccin BNT162b2 et 21 728 avec un placebo. Sept jours après la seconde injection, 8 cas d'infection à la COVID-19 ont été recensés parmi les patients ayant reçu le vaccin BNT162b2 contre 162 cas d'infection à la COVID-19 chez les patients ayant reçu le placebo. BNT162b2 a donc montré une efficacité du vaccin de 95% chez les patients traités par deux doses à 21 jours d'intervalle d'après cette étude. Toutefois, cette étude montre également que l'efficacité du vaccin après seulement l'injection d'une dose est de 52%.

Les effets indésirables les plus ressentis à la suite de l'injection de la première dose de vaccin sont, au niveau local, une douleur au site d'injection pour 78% des patients âgés entre 16 et 55 ans et 71% des patients âgés de plus de 55 ans, un gonflement pour 6% des patients âgés entre 16 et 55 ans et 7% des patients de plus de 55 ans, une rougeur pour 5% des patients indépendamment des âges. Au niveau systémique, les effets indésirables les plus ressentis sont une fatigue à la suite de la première injection pour 47% des patients âgés de 16 à 55 ans et 34% des patients âgés de plus



de 55 ans, des céphalées pour 42% des patients âgés de 16 à 55 ans et 25% des patients âgés de plus de 55 ans, des douleurs musculaires pour 21% des patients âgés de 16 à 55 ans et 14% des patients âgés de plus de 55 ans<sup>86</sup>.

#### **4) Candidats vaccins basés sur une particule virale**

Les particules virales utilisées pour ce type de vaccin sont composées de différentes structures protéiques virales. Les structures protéiques utilisées dans les vaccins à particules virales contre la COVID-19 sont la protéine S, la protéine M, la protéine E et pour certains la protéine N.

#### **5) Candidats vaccins basés sur un virus vivant atténué**

Les virus atténués présents dans ce type de vaccins sont des virus vivants ayant subi une délétion les rendant inaptes à causer la maladie *in vivo*. En ce qui concerne les coronavirus, ils possèdent différents gènes menant à une atténuation de leur virulence pouvant être supprimés sans affecter leur système de réplication *in vivo*.

#### **6) Candidats vaccins basés sur un virus inactivé**

Les virus inactivés présents dans ce type de vaccins sont des virus pouvant exprimer un large spectre d'antigènes de surface pouvant induire une réponse immunitaire par anticorps. Ce type de vaccin nécessite un adjuvant, l'aluminium étant l'adjuvant le plus utilisé, et plusieurs administrations sont nécessaires pour que le vaccin soit efficace. Ces vaccins sont à administrer par voie intra-musculaire.

---

<sup>86</sup> Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 31 déc 2020;383(27):2603-15.

## **7) Candidats vaccins basés sur un virus recombinant**

### **a) Généralités et mécanisme d'action**

Les vaccins recombinants utilisent un vecteur viral atténué exprimant des antigènes dont la structure est dérivée du virus cible. Pour la plupart des candidats vaccins utilisant cette technologie, le vecteur utilisé exprime la protéine S ou la protéine RBD du SARS-CoV-2.

### **b) Exemple du vaccin AZD-1222**

Le vaccin ChAdOx1 nCoV19 (AZD-1222) a été développé par le laboratoire AstraZeneca en collaboration avec l'université d'Oxford, au Royaume-Uni. Ce vaccin utilise un vecteur recombinant provenant d'un adénovirus déficient du chimpanzé, ChAdOx1. Dans ce vecteur a été introduit le gène codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. Par conséquent, le vecteur exprime à sa surface la protéine S.

Une étude portant sur la sécurité et l'efficacité du candidat vaccin durant des essais cliniques randomisés au Brésil, en Afrique du Sud, et au Royaume-Uni a été publiée en octobre 2020 dans le journal du *Lancet*. Cette étude se base sur des essais de phases 1, 2 et 3 au Royaume-Uni, des essais de phase 3 au Brésil et des essais de phases 1 et 2 en Afrique du Sud. Certaines de ces études sont en simple aveugle alors que les études réalisées en Afrique du Sud sont en double aveugle.

Dans cette étude, l'efficacité du candidat vaccin a été testée sur les patients ayant reçu deux doses du vaccin.

*Tableau 6 - Tableau résumant les caractéristiques des études réalisées afin de déterminer la sécurité et l'efficacité du vaccin ChAdOx1 (AZD1222).*

<b>Nom de l'étude</b>	<b>Pays</b>	<b>Phase</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Caractéristique des patients</b>
COV001	Royaume-Uni	Phases 1 et 2	Simple aveugle	1077 volontaires sains âgés de 18 à 55 ans
COV002	Royaume-Uni	Phase 2 et 3	Simple aveugle	Individus travaillant dans des professions exposées au virus âgés de 18 à 69 ans.
COV003	Brésil	Phase 3	Simple aveugle	Âgés de plus de 18 ans
COV005	Afrique du Sud	Phases 1 et 2	Double aveugle	Volontaires sains âgés de 18 à 65 ans.

Pour l'étude COV001, 88 patients volontaires sains de la phase 1 ont reçu une simple dose tandis que le protocole a été modifié durant l'étude afin d'administrer deux doses aux autres volontaires de la phase 2.

Pour l'étude COV002, deux groupes ont été formés. Un groupe recevant une faible dose du vaccin puis une dose standard par la suite. Le second groupe a reçu deux doses standards. Tous les patients âgés de 56 à 69 ans ont automatiquement été assignés dans le second groupe recevant deux doses standards.

Pour l'étude COV003, tous les participants ont reçu deux doses de vaccin à 12 semaines d'écart.

Pour l'étude COV005, tous les participants ont reçu deux doses à 4 semaines d'écart. Toutefois, 44 participants ont reçu une demi-dose de vaccin avant l'adoption d'une nouvelle méthode d'étude.

A la suite de ces études, il a été montré que le pic de concentration en IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 est atteint autour de 28 jours après la première dose, témoignant d'une protection contre la COVID-19<sup>87</sup>.

## 8) Comparaison immunologique des principaux vaccins

L'efficacité d'un vaccin se mesure sur sa capacité à empêcher l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 dans les 2 à 3 mois qui suivent la vaccination. Ce critère d'efficacité a été décidé conjointement par l'OMS, la *Food and Drugs Administration* (FDA) et l'*European Medicines Agency* (EMA). Il est à noter que l'efficacité des vaccins chez les sujets âgés est systématiquement inférieure à l'efficacité revendiquée par les laboratoires<sup>88</sup>.

Le tableau 7 ci-dessous détaille l'efficacité des principaux vaccins mis sur le marché en France en 2021 en comparant l'efficacité des vaccins chez les adultes et chez les sujets âgés lorsque ces données sont disponibles.

*Tableau 7 - Efficacité des différents vaccins contre la COVID-19 mis sur le marché en 2021 en France.*

Vaccin	Type de vaccin	Efficacité du vaccin chez l'adulte	Efficacité du vaccin chez le sujet âgé
BNT162b2 (Pfizer et BioNTech)	ARNm	95,00%	94,70%
mRNA1273 (Moderna)	ARNm	95,60%	86,40%
AZD1222 (AstraZeneca)	Adénovirus	90% suite à l'injection de deux doses et 62,1% suite à l'injection d'une dose	-
Ad26.COVS.S (Janssen Pharm)	Adénovirus	85% contre les formes graves et 66% contre les formes légères	-

<sup>87</sup> Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.

<sup>88</sup> He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations.

## **PARTIE 2 : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE**

### **I. Présentation de l'étude**

#### **A. Contexte et présentation du service étudié**

L'étude observationnelle s'est tenue du 16 mars 2020 au 11 mai 2020 au sein des services de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) du CHRU de Tours.

Ces services de SSR, au sein d'une structure hospitalière, ont pour objectif de prévenir ou de réduire les conséquences fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques ou sociales des déficiences et des limitations de capacité des patients ainsi que de promouvoir leur réadaptation et leur réinsertion.

Les principales missions d'un service de SSR sont :

- Les soins médicaux, curatifs et palliatifs,
- La rééducation et la réadaptation,
- Des actions de prévention et d'éducation thérapeutique,
- La préparation et l'accompagnement à la réinsertion familiale, sociale, scolaire ou professionnelle.

Au niveau national, la durée moyenne de séjour au sein d'un service de SSR est de 35,6 jours et l'âge moyen des patients en SSR est de 75 ans.

Le service de SSR du CHRU de Tours est composé de deux sous-unités à deux étages différents du bâtiment de l'Ermitage à Tours Nord. Chaque service se compose de 48 lits, soit au total 96 lits de SSR.

## **B. Objectifs de l'étude**

Au cours des premiers mois de la crise sanitaire liée à la COVID-19, du 17 mars 2020 au 11 mai 2020, le SSR de l'Ermitage a recensé 55 patients positifs au SARS-CoV-2 sur les 87 patients hospitalisés sur la période, soit 63,2% de la population du SSR. Parmi ces 55 patients positifs, 8 patients sont décédés de la maladie, soit 14,5% des 55 patients positifs et 9,2% de la population du SSR. Les patients présents dans un service de SSR sont des patients en grande majorité polymédiqués, présentant des co-morbidités et ayant un âge avancé. Ces patients sont par conséquent des sujets à risque face à la maladie de la COVID-19.

L'objectif de l'étude est d'estimer chez les patients hospitalisés du 16 mars 2020 au 11 mai 2020 au sein des deux niveaux du service de SSR du CHRU de Tours les associations entre thérapeutiques, comorbidités, autonomie, paramètres biologiques et le fait d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2.

## II. Caractéristiques de la population étudiée

### A. Caractéristiques générales de la population étudiée

Les patients présents dans les services de SSR durant la période de l'étude étaient âgés de 70 ans à 101 ans, avec une moyenne de 87,1 ans et une médiane de 87,7 ans. 63 patients étaient des femmes tandis que 24 patients étaient des hommes.

La durée moyenne de séjour des patients présents durant la période de l'étude est de 94 jours. Il est à noter que cette durée de séjour a été augmentée à cause de la crise sanitaire, les patients étant confinés au sein du service de SSR. 51 patients présents dans le service étaient en chambre seuls tandis que 36 patients étaient en chambre double, ce qui correspond à 18 chambres doubles et 51 chambres simples.

Le poids moyen des patients était de 60,6 kg, avec un poids maximum de 93,2 kg, un poids minimum de 36,6 kg et un poids médian de 61,4 kg. Un patient n'avait pas son poids renseigné dans son dossier médical. La taille moyenne des patients était de 1,58 mètres avec une taille maximale de 1,85 mètres, une taille minimale de 1,36 mètres et une taille médiane de 1,58 mètres. 14 patients n'avaient pas de taille renseignée dans leurs dossiers médicaux. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen des patients était de 24,5, avec un IMC maximum de 35 et un IMC minimum de 16. L'IMC médian était de 24. Il a été impossible de calculer l'IMC pour 14 patients du fait d'un manque d'information au niveau du poids ou de la taille.

Ces données sont résumées dans le tableau 8 ci-dessous.

*Tableau 8 - Tableau résumant les caractéristiques générales de la population étudiée au sein du SSR du CHRU de Tours.*

	<b>n=</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>moyenne</b>	<b>médiane</b>
<b>Âge (années)</b>	87	70	102	87,1	87,7
<b>Poids (kg)</b>	86	36,6	93,2	60,6	61,4
<b>Taille (mètres)</b>	73	1,36	1,85	1,58	1,58
<b>IMC</b>	73	16	35	24	24,5

## **B. Antécédents de la population étudiée**

La population étudiée avait en moyenne 3,6 antécédents médicaux. Les antécédents les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (66 patients), des chutes (32 patients), du diabète (22 patients), une fibrillation auriculaire (17 patients) et un syndrome dépressif (17 patients).

Les antécédents des patients en gériatrie peuvent être appréciés avec l'utilisation de différents scores :

- Le score de Charlson,
- Le score des Activités de la Vie Quotidienne (AVQ) à l'admission.

### **1) Le score de Charlson**

Le score de Charlson est un score créé en 1986 par Mary E. Charlson utilisé en gériatrie permettant de classer les éléments de comorbidité des patients en fonction de leur potentiel à augmenter le risque de mortalité. Ce score se base sur certains antécédents, comme le montre la figure 50 ci-après et permet d'établir un pourcentage de survie à 10 ans<sup>89</sup>.

---

<sup>89</sup> Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. janv 1987;40(5):373-83.

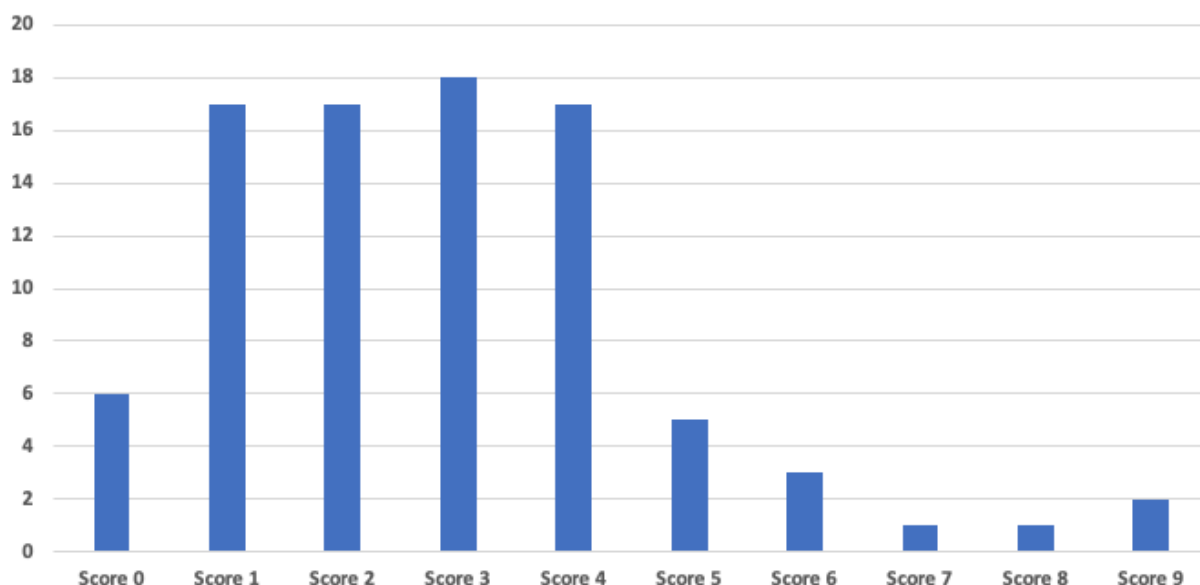


### Charlson Comorbidity Index Scoring

Condition	Variable name	Points	Notes
Myocardial infarction	MI	1	
Congestive heart failure	CHF	1	
Peripheral vascular disease or bypass	PVD	1	
Cerebrovascular disease or transient ischemic disease	CVA	1	CVA only
Hemiplegia	PLEGIA	2	If hemiplegia, do not count CVA separately
Pulmonary disease/ asthma	COPD	1	
Diabetes	DM	1	DM only
Diabetes with end organ damage	DMENDORGAN	2	If end organ damage, do not count DM separately
Renal disease	RENAL	2	
Mild liver disease	MILD LIVER	2	
Severe liver disease	SEVERE LIVER	3	
Gastric or peptic ulcer	ULCER	1	
Cancer (lymphoma, leukemia, solid tumor)	CANCER	2	Nonmetastatic cancer only
Metastatic solid tumor	METASTASES	6	If Metastatic, do not count cancer separately
Dementia or Alzheimer's	DEMENTIA	1	
Rheumatic or connective tissue disease	RHEUMATIC	1	
HIV or AIDS	HIV	6	
Hypertension	HBP	1	
Skin ulcers/ cellulitis	SKIN ULCER	2	
Depression	DEPRESSION	1	
Warfarin	WARFARIN	1	

*Figure 50 - Détail du tableau permettant de calculer le score de Charlson des patients.*

Le score de Charlson moyen au sein de la population était de 2,9, avec un minimum de 0 et un maximum de 9. Plus précisément, 6 patients avaient un score de 0, 17 patients avaient un score de 1, 17 patients avaient un score de 2, 18 patients avaient un score de 3, 17 patients avaient un score de 4, 5 patients avaient un score de 5, 3 patients avaient un score de 6, 1 patient avait un score de 7, 1 patient avait un score de 8 et 2 patients avaient un score de 9 (figure 51 ci-après).



*Figure 51 - Détails des scores de Charlson obtenus au sein de la population de l'étude.*

Les patients pour lesquels le score de Charlson est de 0 ont un pourcentage de mortalité à 10 ans de 8%, les patients pour lesquels le score de Charlson est de 1 ont un pourcentage de mortalité à 10 ans de 25%, les patients pour lesquels le score de Charlson est de 2 ont un pourcentage de mortalité à 10 ans de 48% et les patients pour lesquels le score de Charlson est supérieur à 3 ont un pourcentage de mortalité à 10 ans de 59%.

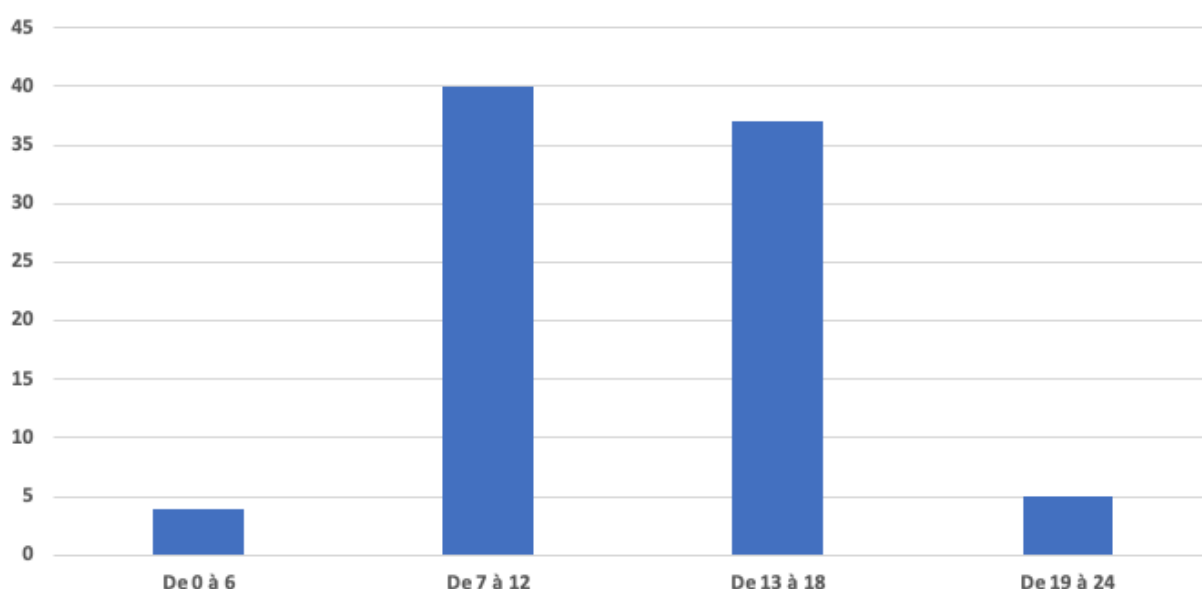
## **2) Le score des Activités de la Vie Quotidienne (AVQ)**

Le score AVQ est calculé à l'admission des patients. Il permet de déterminer le niveau d'autonomie et de dépendance à domicile des patients dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. Le calcul de ce score se base sur différents critères :

- Habillage ou toilette,
- Déplacements et locomotion,
- Alimentation,
- Continence,
- Comportement,
- Communication.

Le score minimum possible est de 6 points, témoignant d'une indépendance complète et le score maximal possible est de 24 points, témoignant d'une dépendance complète.

Le score AVQ moyen au sein de la population était de 13 avec un minimum 6 et un maximum de 22. Plus précisément, 4 patients avaient un score compris entre 0 et 4, 40 patients avaient un score compris entre 7 et 12, 37 patients avaient un score compris entre 13 et 18, 5 patients avaient un score compris entre 19 et 24 (figure 52 ci-dessous). A noter que ce score n'était pas présent dans le dossier médical d'un des patients.



*Figure 52 - Détails des scores AVQ obtenus au sein de la population de l'étude.*

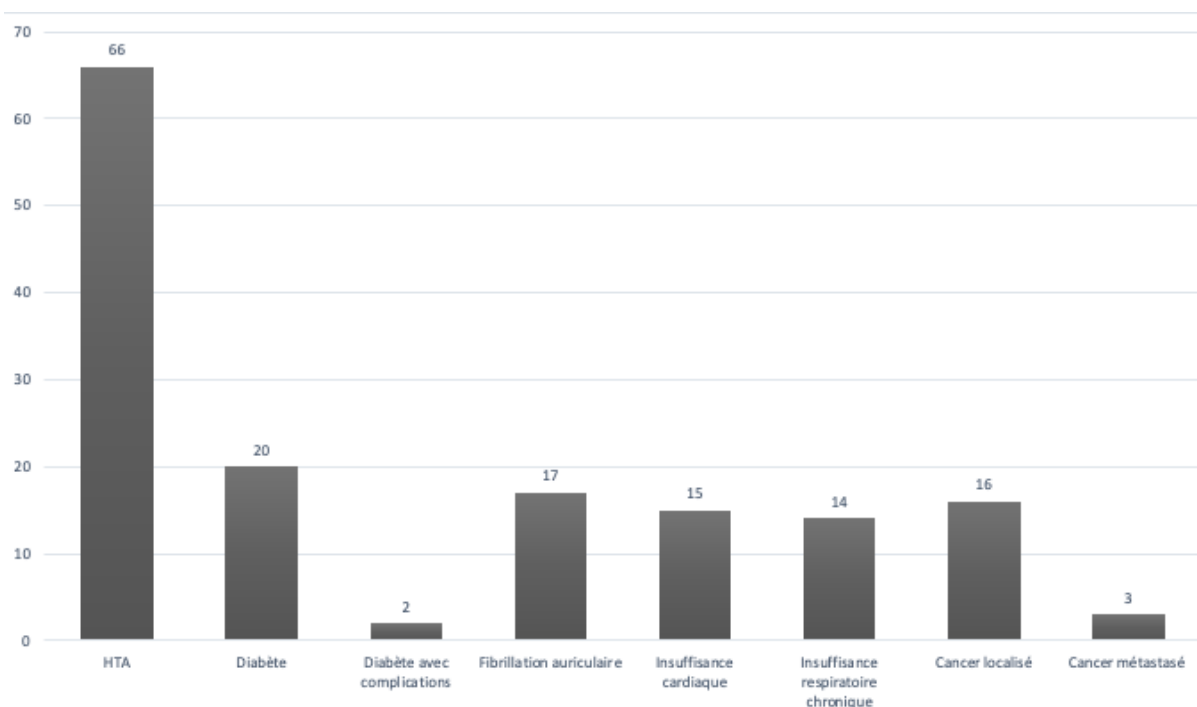
### **3) Comorbidités médicales**

Les patients présents dans le service durant l'étude présentaient en moyenne 3 comorbidités renseignées dans leurs dossiers médicaux. Le patient avec le plus de comorbidités avait 8 comorbidités et 2 patients n'avaient aucune comorbidité renseignée dans leurs dossiers médicaux.

Les comorbidités les plus retrouvées au sein de la population sont :

- Une 'Hypertension Artérielle (HTA) pour 66 patients, soit 76,0% des patients,
- Un diabète pour 22 patients, soit 25,3% des patients, dont 2 patients présentant un diabète avec des complications, soit 9% des patients diabétiques de la population,
- Une Fibrillation Auriculaire (FA) pour 17 patients, soit 19,5% des patients,  
Une insuffisance cardiaque pour 15 patients, soit 17,2% des patients,
- Une insuffisance respiratoire chronique pour 14 patients, soit 16,1% des patients,
- Un cancer pour 19 patients, soit 21,8% des patients, dont 3 patients un cancer métastasé, soit 15,7% des patients qui présentaient un cancer.

La figure 53 ci-dessous illustre les principales comorbidités de la population.



*Figure 53 - Diagramme de la répartition des principales comorbidités au sein de la population du SSR incluse dans l'étude.*

Le tableau 9 ci-après répertorie les autres comorbidités retrouvées au sein de la population de l'étude.

*Tableau 9 – Tableau récapitulatif des autres comorbidités au sein de la population du SSR incluse dans l'étude.*

<b>Antécédents</b>	<b>n=</b>	<b>Pourcentage de la population</b>
Chutes	32	36,8%
Syndrome dépressif	17	19,5%
Troubles cognitifs	15	17,2%
Ostéoporose	13	14,9%
AVC	13	14,9%
Incontinence urinaire	7	8,0%
Hernie hiatale	7	8,0%
AOMI	7	8,0%
TVP	6	6,8%
RGO	6	6,8%
IDM	5	5,7%
Hémiplégie	5	5,7%
Polyarthrite rhumatoïde	5	5,7%
Angor	4	4,6%
HTO	3	3,4%
Nodule thyroïdien	3	3,4%
Hémopathie	3	3,4%
Maladie de Parkinson	3	3,4%
Consommation d'alcool chronique	2	2,3%
Ulcère gastro-duodénal	2	2,3%
Syndrome d'apnée du sommeil	2	2,3%
Epilepsie	1	1,1%
Syndrome du QT long	1	1,1%
Ulcère gastro-duodénal	1	1,1%
Spondylarthrite	1	1,1%
Maladie de Horton	1	1,1%

## **C. Données biologiques de la population étudiée**

Les données biologiques qui ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients sont :

- L'albuminémie,
- La créatininémie et l'estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault,
- La concentration en hémoglobine dans le sang,
- La concentration en leucocytes et lymphocytes dans le sang,
- La concentration en vitamine D dans le sang.

### **1) Albuminémie**

L'albuminémie des patients était comprise entre 22g/L et 46g/L, avec une moyenne de 36,7g/L et une médiane de 37g/L. L'écart type de l'albuminémie était de 4,7. A noter que les valeurs d'albuminémie étaient absentes pour 2 patients parmi les 87 patients de l'étude.

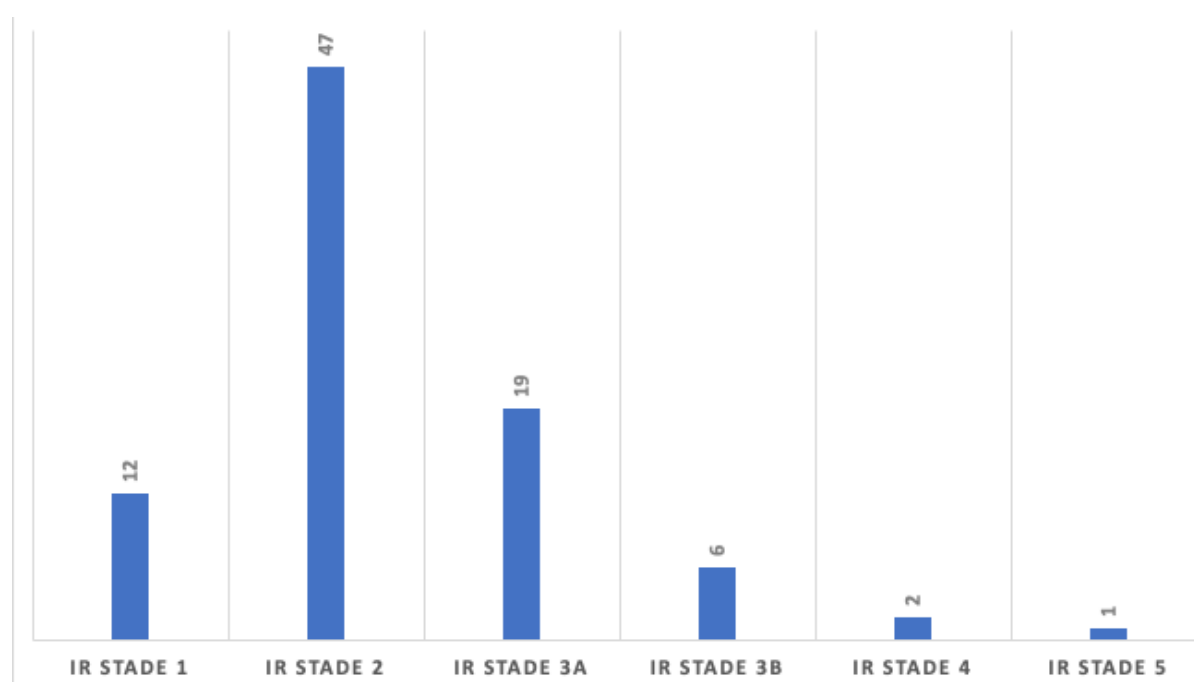
L'intérêt du dosage du taux d'albumine dans le sang est le dépistage de maladies rénales ou hépatiques au sein de la population de l'étude : une diminution du taux d'albumine est observée en cas d'atteinte hépatique des patients mais aussi en cas de dénutrition.

### **2) Créatininémie et DFG**

La créatininémie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) représentent des éléments importants dans l'estimation de l'état de la fonction rénale des patients.

Dans la population de l'étude, la créatininémie des patients, exprimée en microgrammes/L, variait entre 32mcg/L et 272mcg/L. La créatininémie moyenne était de 47,8mcg/L avec une médiane de 70mcg/L. Le DFG obtenu grâce à la formule de Cockcroft variant quant à lui de 13mL/min à 130mL/min avec une moyenne 70mL/min et une médiane de 75mL/min. Plus précisément, dans la population de l'étude, 12 patients étaient en insuffisance rénale stade 1, c'est-à-dire avec un DFG supérieur à

90mL/min/1,73<sup>2</sup>, 47 patients étaient en insuffisance rénale stade 2, c'est-à-dire avec un DFG compris entre 60mL/min/1,73<sup>2</sup> et 89mL/min/1,73<sup>2</sup>, 19 patients étaient en insuffisance rénale stade 3A, c'est-à-dire avec un DFG compris entre 59mL/min/1,73<sup>2</sup> et 45mL/min/1,73<sup>2</sup>, 6 patients étaient en insuffisance rénale stade 3B, c'est-à-dire avec un DFG compris entre 30mL/min/1,73<sup>2</sup> et 44mL/min/1,73<sup>2</sup>, 2 patients étaient en insuffisance rénale stade 4, c'est-à-dire avec un DFG compris entre 15mL/min/1,73<sup>2</sup> et 29mL/min/1,73<sup>2</sup> et 1 patient était en insuffisance rénale stade 5, c'est-à-dire avec un DFG inférieur à 15mL/min/1,73<sup>2</sup>. Les données du DFG des patients de l'étude est résumé par la figure 54 ci-dessous.



*Figure 54 - Diagramme résumant les différents stades d'insuffisance rénale des patients de l'étude.*

### 3) Hémoglobine

Dans la population de l'étude, la concentration en hémoglobine des patients était comprise entre 8g/gL et 17g/gL avec une moyenne de 11,9g/gL et une médiane de 11,8g/dL. A noter que les données de concentration en hémoglobine étaient absentes pour 1 patient parmi les 87 patients de l'étude.

L'intérêt du dosage de la concentration en hémoglobine est le dépistage de l'anémie au sein de la population : une diminution de la concentration en hémoglobine témoigne

d'une diminution de l'oxygénation des tissus, pouvant avoir un impact en cas d'infection au SARS-CoV-2.

#### **4) Leucocytes et lymphocytes**

Dans la population de l'étude, la concentration en leucocytes des patients était comprise entre 2,6G/L et 94G/L avec une moyenne de 8,7G/L et une médiane de 6,9G/L. Concernant les lymphocytes, la concentration dans la population de l'étude était comprise entre 0,3G/L et 50,6G/L avec une moyenne de 2,3G/L et une médiane de 1,2G/L. Toutefois, certaines des valeurs retrouvées dans les dossiers biologiques des patients semblent aberrantes.

L'intérêt du dosage des leucocytes et des lymphocytes est le dépistage d'immunodépressions au sein de la population de l'étude. En effet, un patient en situation d'immunodépression aura un plus mauvais pronostic face à une infection virale.

#### **5) Vitamine D**

Dans la population de l'étude, la concentration en 25-OH-Vitamine D était comprise entre 12,5nmol/L et 214nmol/L avec une moyenne de 73nmol/L et une médiane de 71nmol/L. A noter que les données de concentration en 25-OH-Vitamine D étaient absentes pour 4 patients parmi les 87 patients de l'étude.

La vitamine D est une vitamine liposoluble dont des méta-analyses ont rapporté un effet protecteur contre les infections des voies respiratoires en cas de supplémentation<sup>90</sup>.

---

<sup>90</sup> OMS | La vitamine D pour la prévention des infections des voies respiratoires [Internet]. WHO. World Health Organization. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind\\_pneumonia\\_children/fr/](http://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind_pneumonia_children/fr/)



## **D. Traitements médicamenteux de la population étudiée**

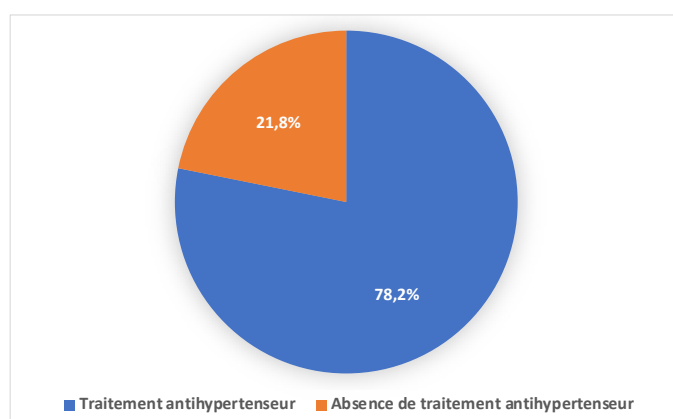
Les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement des comorbidités ont été recueillis de manière exhaustive durant la période de l'étude. Le recueil s'est effectué selon la classification ATC des principes actifs.

Les classes médicamenteuses qui ont été utilisées dans l'analyse des données sont :

- Les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone (classe C : système cardiovasculaire),
- Les autres médicaments antihypertenseurs (classe C : système cardiovasculaire),
- Les antiagrégants plaquettaires (classe B : sang et organes hématopoïétiques),
- Les anticoagulants oraux ou injectables (classe B : sang et organes hématopoïétiques),
- Les antidiabétiques oraux (classe A : voies digestives et métabolisme),
- Les insulines (classe 1 : voies digestives et métabolisme),
- Les bronchodilatateurs (classe R : système respiratoire),
- Les corticoïdes oraux et inhalés (classe H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues),
- La supplémentation en vitamine D (classe A : voies digestives et métabolisme) ,
- Les antalgiques morphiniques (classe N : système nerveux),
- Les anxiolytiques (classe N : système nerveux),
- Les antidépresseurs (classe N : système nerveux).

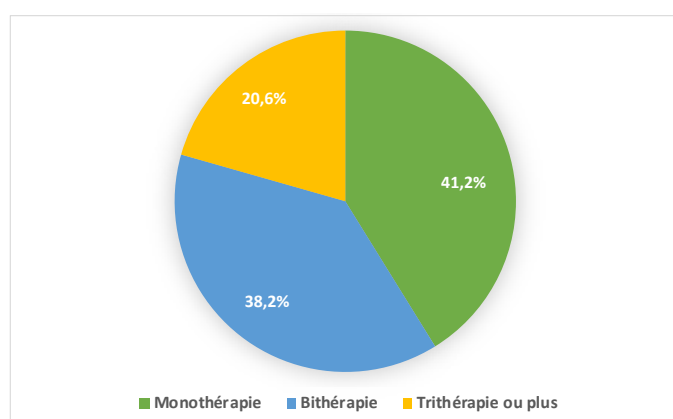
## 1) Médicaments antihypertenseurs

Parmi les 87 patients de l'étude, 68 patients étaient traités par antihypertenseurs, soit 78,2% des patients et 19 patients n'étaient pas traités par traitement antihypertenseur soit 21,8% des patients (Figure 55 ci-après).



*Figure 55 - Proportion des patients de l'étude traités par un traitement antihypertenseur.*

Plus précisément, 28 patients étaient traités pour de l'hypertension en monothérapie, soit 41,2% des patients traités, 26 patients étaient traités en bithérapie, soit 38,2% des patients traités et 14 patients étaient traités par trois molécules antihypertensives ou plus de trois molécules, soit 20,6% des patients traités (Figure 56 ci-dessous).

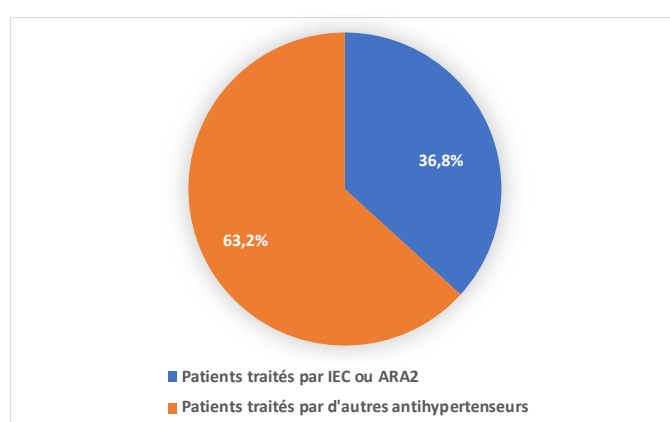


*Figure 56 - Répartition de la stratégie thérapeutique utilisée dans la prise en charge de l'hypertension parmi la population de l'étude.*

### a) Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

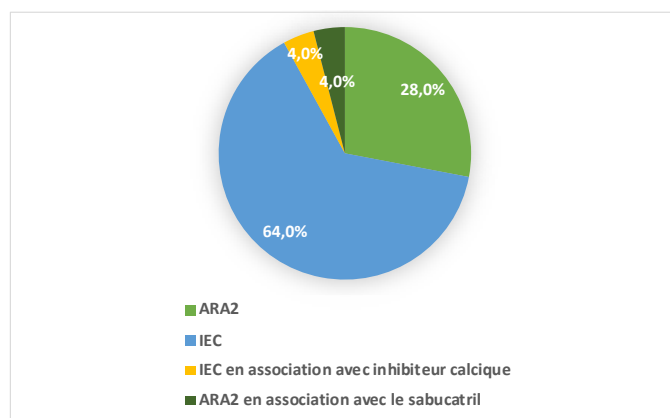
Différentes études ont été menées sur ces classes médicamenteuses. En effet, le système rénine-angiotensine-aldostérone est la « porte d'entrée » du virus par l'intermédiaire des interactions entre l'enzyme ACE2 et la protéine S du SARS-CoV-2.

Au sein de la population de l'étude, 24 patients sur les 68 traités par antihypertenseurs étaient traités au long cours par des IEC ou des ARA2 (Figure 57 ci-dessous).



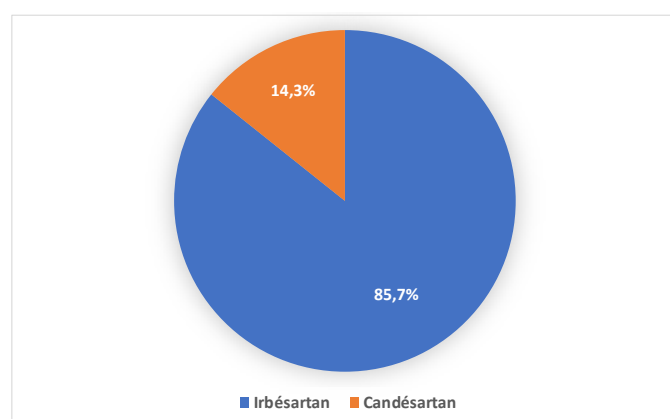
*Figure 57 - Pourcentage de patients traités par IEC ou ARA2 parmi les patients traités par traitement antihypertenseur.*

Plus précisément, 7 patients étaient traités par des antagonistes de l'angiotensine II non associé, soit 28,0% des patients traités par IEC ou ARA2, 16 patients étaient traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associé, soit 64% des patients traités par IEC ou ARA2, 1 patiente était traitée par un IEC en association avec un inhibiteur calcique, soit 4,0% des patients traités par IEC ou ARA2 et 1 patiente était traitée par un ARA2 en association avec le sabucatriel, soit 4% des patients traités par IEC ou ARA2 (Figure 58 ci-après).



*Figure 58 - Répartition des traitements antihypertenseurs par ARA2 et IEC au sein des patients traités par ces catégories de molécules.*

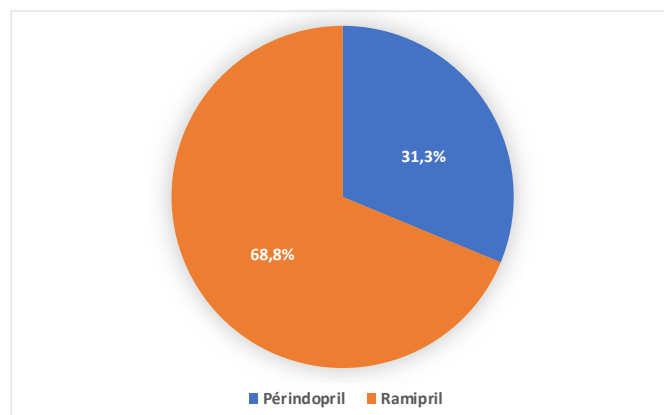
Parmi les 7 patients traités par ARA2, 1 patiente était traitée par le candésartan (ATACAND®, KENZEN®) soit 14,3% des patients et 6 patients étaient traités par l'irbésartan (APROVEL®), soit 85,7% des patients (Figure 59 ci-dessous).



*Figure 59 - Répartition des traitements par ARA2 utilisés au sein de la population de l'étude.*

Un patient était traité par l'association entre le valsartan et le sabucatril (ENTRESTO®).

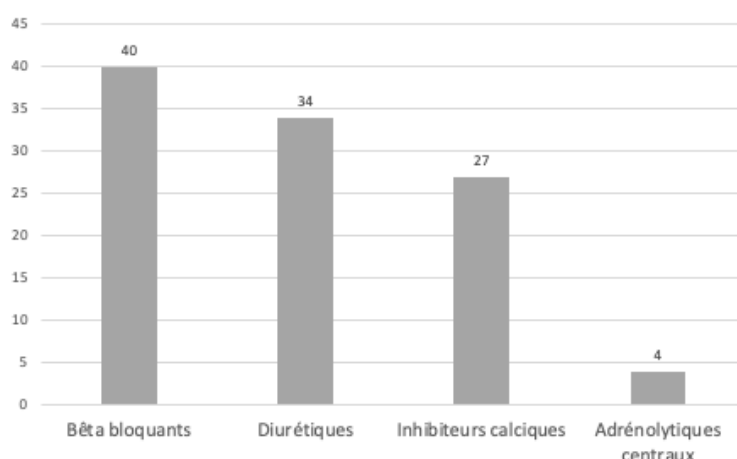
Parmi les IEC utilisés dans la prise en charge des patients, 5 patients étaient traités par le périndopril (COVERSYL®), soit 31,2% des patients et 11 patients étaient traités par le ramipril (TRIA TEC®), soit 68,7% des patients (Figure 60 ci-dessous).



*Figure 60 - Répartition des traitements par IEC utilisés au sein de la population de l'étude.*

### **b) Les autres médicaments antihypertenseurs**

Les autres classes anti hypertensives utilisées dans le traitement des patients de l'étude étaient les betabloquants pour 40 patients, les diurétiques pour 34 patients, les inhibiteurs calciques pour 27 patients et les adrénolytiques centraux et périphériques (rilménidine, urapidil) pour 4 patients (Figure 61 ci-après).



*Figure 61 - Répartition au sein de la population de l'étude des autres traitements antihypertenseurs.*

## 2) Antiagrégants plaquettaires

Au sein de la population de l'étude, 26 patients étaient traités par des antiagrégants plaquettaires, en prévention primaire ou secondaire, soit 29,9% des patients de l'étude (Figure 62 ci-dessous).

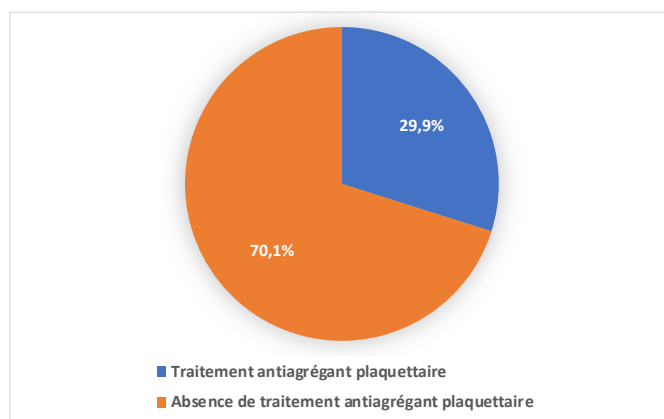


Figure 62 - Proportion de patients traités par traitement antiagrégant plaquettaire au sein de la population de l'étude.

Parmi ces 26 patients, 23 patients étaient traités par de l'acide acétylsalicylique (KARDEGIC®), soit 88,5% des patients traités par antiagrégant plaquettaire, 2 patients étaient traités par du clopidogrel (PLAVIX®), soit 7,7% des patients traités par antiagrégant plaquettaire et 1 patient été traité par une association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, soit 3,8% des patients traités par antiagrégant (Figure 63 ci-dessous).

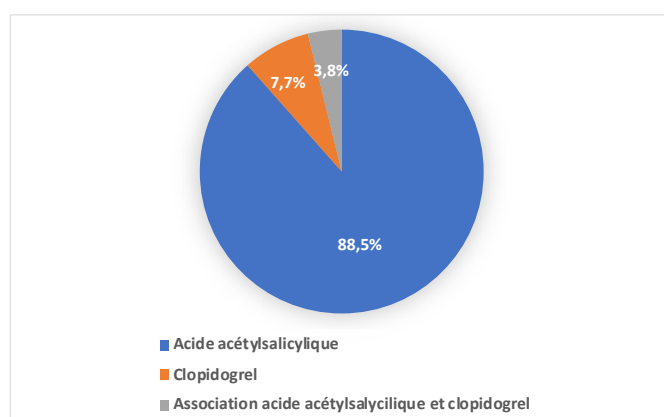
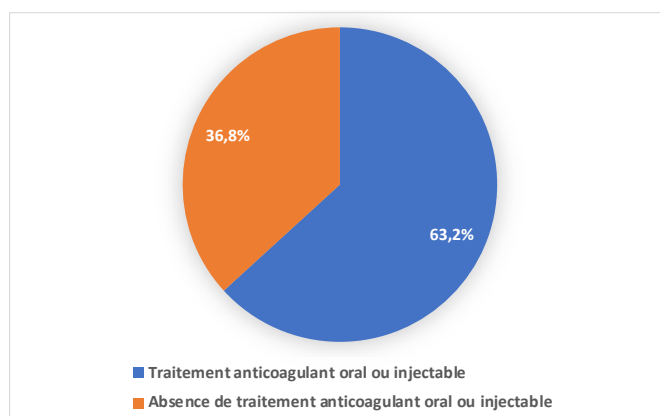


Figure 63 - Répartition des traitements antiagrégants plaquettaires au sein de la population de l'étude.

### 3) Anticoagulants oraux et injectables

Au sein de la population de l'étude, 55 patients étaient testés par anticoagulants oraux ou injectables, soit 63,2% des patients et 32 patients n'étaient pas traités par un traitement anticoagulant oral ou injectable, soit 36,8% des patients (Figure 64 ci-après).

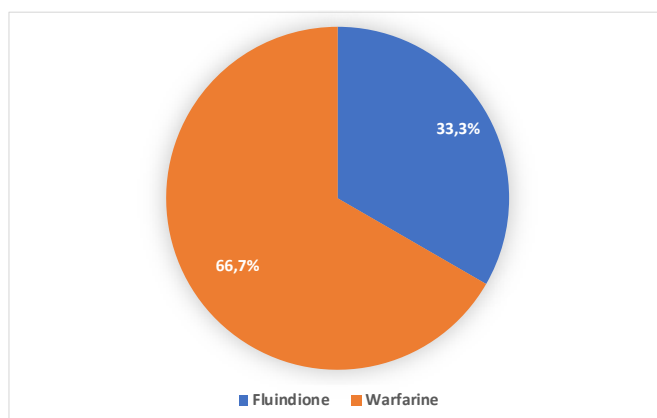


*Figure 64 - Proportion des patients de l'étude traités par traitement anticoagulant oral ou injectable.*

#### a) Anticoagulants oraux

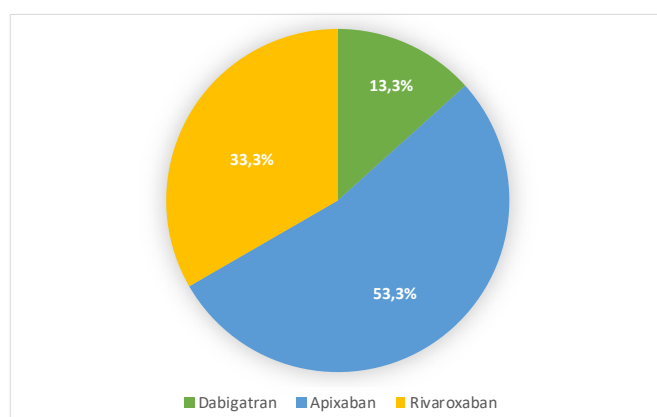
Les anticoagulants oraux prescrits étaient la fluindione (PREVISCAN®) et la warfarine (COUMADINE®) pour les anti-vitamines K (AVK) et le dabigatran (PRADAXA®), l'apixaban (ELIQUIS®) et le rivaroxaban (XARELTO®) pour les AOD. Les anticoagulants injectables prescrits étaient l'énoxaparine (LOVENOX®) pour les héparines de bas poids moléculaire, la tinzaparine (INNOHEP®) pour les héparines fractionnées et l'héparine pour les héparines non fractionnées.

Plus précisément, concernant les AVK, 1 patient était traité par fluindione, soit 33,3% des patients traités par AVK et 2 patients étaient traités par warfarine 66,7% des patients traités par AVK (Figure 65 ci-après).



*Figure 65 - Répartition des traitements par AVK au sein de la population de l'étude traitée par AVK.*

Concernant les AOD, 2 patients étaient traités par dabigatran, soit 13,3% des patients traités par anticoagulant oraux directs, 8 patients étaient traités par apixaban, soit 53,3% des patients et 5 patients étaient traités par par rivaroxaban, soit 33,3% des patients (Figure 66 ci-dessous).

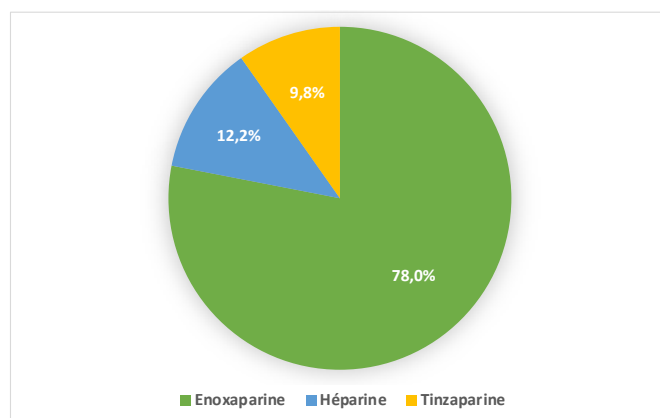


*Figure 66 - Répartition des traitements par AOD au sein de la population de l'étude traitée par anticoagulants oraux directs.*

### **b) Anticoagulants injectables**

Concernant les anticoagulants injectables, 32 patients étaient traités par enoxaparine, soit 78,0% des patients traités par anticoagulant injectable, 5 patients étaient traités par héparine, 12,2% des patients traités par anticoagulant injectable et 4 patients étaient traités par tinzaparine soit 9,8% des patients traités par anticoagulant injectable (Figure 67 ci-après).



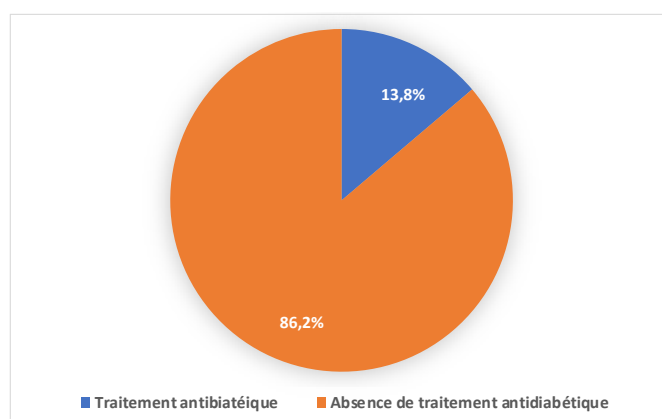


*Figure 67 - Répartition des traitements anticoagulants injectables au sein de la population de l'étude.*

#### **4) Les antidiabétiques oraux et insulines**

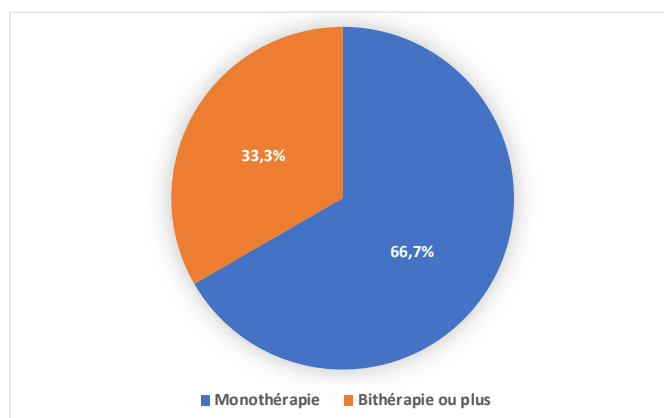
##### **a) Antidiabétiques oraux**

Au sein de la population de l'étude, 12 patients étaient traités par antidiabétiques oraux, soit 13,8% des patients, et 75 patients n'étaient pas traité par traitement antidiabétique oral, soit 86,2% des patients (Figure 68 ci-après).



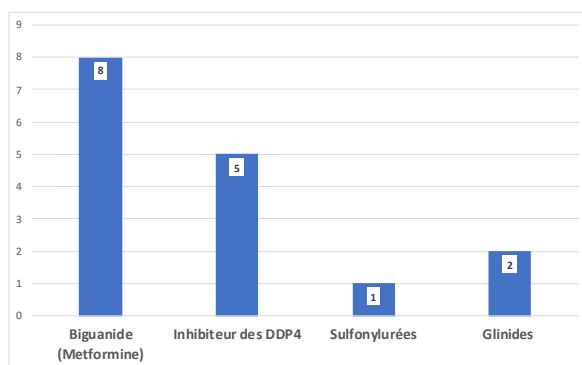
*Figure 68 - Répartition des patients traités par traitement antidiabétique oral dans la population de l'étude.*

Parmi ces 12 patients, 8 patients étaient traités par une monothérapie, soit 66,7% des patients traités par des antidiabétiques oraux et 4 patients étaient traités par l'association de plusieurs molécules antidiabétiques orales, soit 33,3% des patients traités par des antidiabétiques oraux (Figure 69 ci-après).



*Figure 69 - Répartition de la stratégie thérapeutique utilisée dans la prise en charge du diabète par antidiabétiques oraux parmi la population de l'étude.*

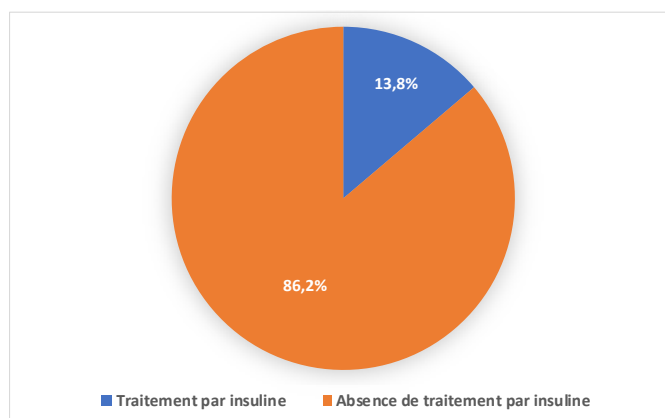
Plus précisément, 8 des 12 patients traités étaient traités avec de la metformine (GLUCOPHAGE®, STAGID®), soit les deux tiers des patients traités, 5 patients étaient traités par des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4) : 4 patients étaient traités par sitagliptine (JANUVIA®, XELEVIA®) et 1 patient était traité par vildagliptine (GALVUS®). 1 patient était traité par sulfonylurées, le gliclazide (DIAMICRON®) et 2 patients étaient traités par répaglinide (NOVONORM®) (Figure 70 ci-dessous).



*Figure 70 - Répartition des classes pharmacologiques utilisées dans le traitement du diabète par voie orale chez les patients atteints de diabète dans la population, en monothérapie ou bithérapie.*

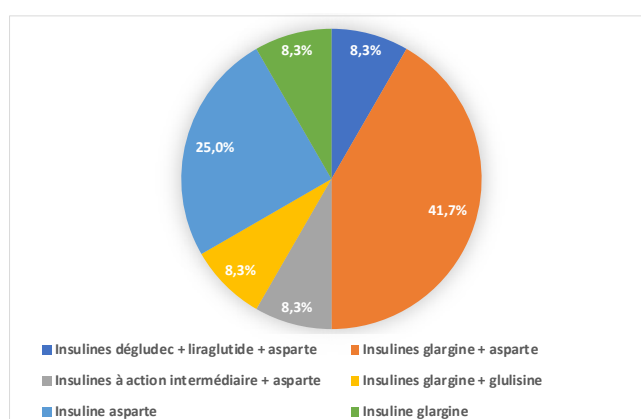
## **b) Insulines**

Au sein de la population de l'étude, 12 patients étaient traités par insulines, soit 13,8% des patients et 75 patients n'étaient pas traités par insulines, soit 86,2% des patients (Figure 71 ci-après).



*Figure 71 - Répartition des patients traités par insuline dans la population étudiée.*

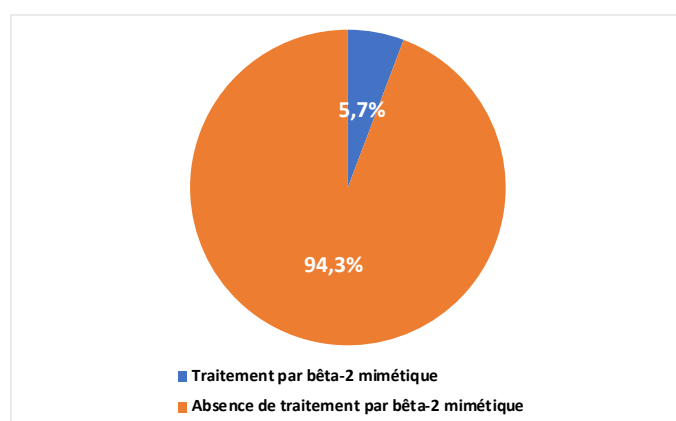
Parmi les patients traités par insulines, 5 patients étaient traités par l'association entre une insuline glargine (insuline d'action lente) et une insuline asparte (insuline d'action rapide), soit 41,7% des patients traités par insuline. 1 patient était traité par la triple association entre une insuline dégludec, liraglutide (insulines d'action lente) et asparte (insuline d'action rapide), soit 8,3% des patients. 1 patient était traité par l'association entre une insuline d'action intermédiaire avec début rapide et une insuline asparte (insuline d'action rapide), soit 8,3% des patients. 1 patient était traité par une insuline glargine (insuline d'action lente) et une insuline glulisine (insuline d'action rapide), soit 8,3% des patients. 3 patients étaient seulement traités par insuline asparte (insuline d'action rapide), soit 25% des patients et 1 patient était seulement traité par insuline glargine (insuline d'action lente), soit 8,3% des patients (Figure 72 ci-dessous).



*Figure 72 - Répartition de la stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète par insulines au sein de la population.*

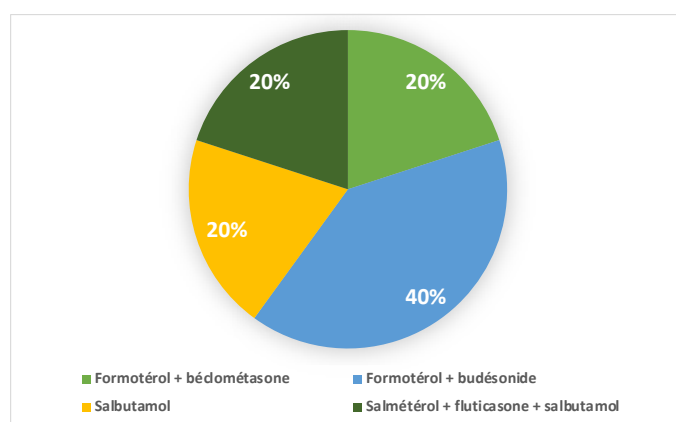
## 5) Bronchodilatateurs

Au sein de la population de l'étude, 5 patients étaient traités par des agonistes des récepteurs bêta 2, soit 5,7% des patients et 82 patients n'étaient pas traités par des agonistes des récepteurs bêta 2, soit 94,3% des patients (Figure 73 ci-dessous).



*Figure 73 - Répartition de la prise en charge des troubles respiratoires par bêta-2 mimétiques au sein de la population de l'étude.*

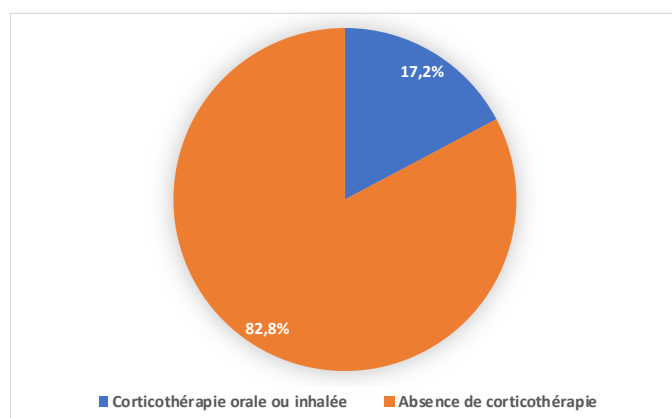
Plus précisément, 1 patient était traité par l'association entre le formotérol et la béclométhasone (INNOVAIR®), soit 20% des patients traités, 2 patients étaient traités par l'association entre le formotérol et le budésonide (SYMBICORT®), soit 40% des patients traités, 1 patient était traité par du salbutamol (VENTOLINE®) seul, soit 20% des patients traités et 1 patient par une trithérapie par salmétérol et fluticasone (SERETIDE®) et du salbutamol, soit 20% des patients traités (Figure 74 ci-dessous).



*Figure 74 - Répartition des molécules bêta-2 mimétiques utilisées dans la prise en charge des troubles respiratoires au sein de la population de l'étude.*

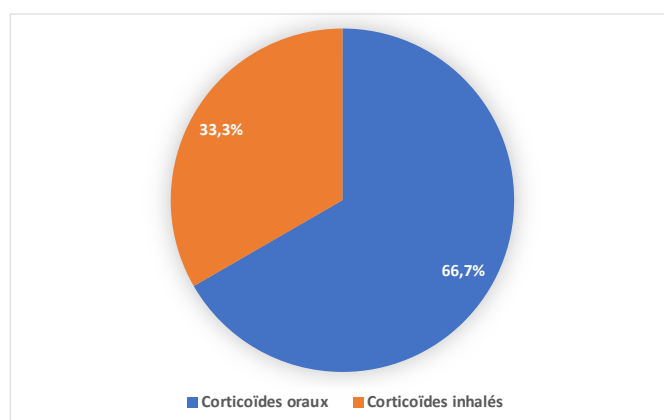
## 6) Corticoïdes oraux et inhalés

Au sein de la population de l'étude, 15 patients étaient traités par corticothérapie orale ou inhalée, soit 17,2% des patients et 72 patients n'étaient pas traités par corticothérapie orale ou inhalée, soit 82,8% des patients (Figure 75 ci-après).



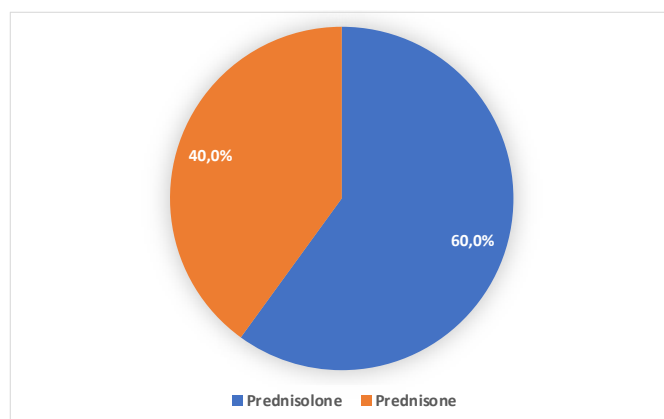
*Figure 75 - Répartition de la prise en charge par corticothérapie orale ou inhalée au sein de la population de l'étude.*

Parmi les 15 patients traités par corticothérapie, 10 patients étaient traités par corticoïdes oraux, soit 66,7% des patients traités par corticothérapie orale ou inhalée et 5 patients étaient traités par corticoïdes inhalés, soit 33,3% des patients traités par corticothérapie orale ou inhalée (Figure 76 ci-après). Il est à noter que pour les 5 patients traités par corticoïdes inhalés, le traitement était systématiquement associé à un bêta-2 mimétique (voir partie 5) sur les bronchodilatateurs).



*Figure 76 - Répartition des corticothérapies au sein de la population de l'étude entre corticothérapie orale et corticothérapie inhalée.*

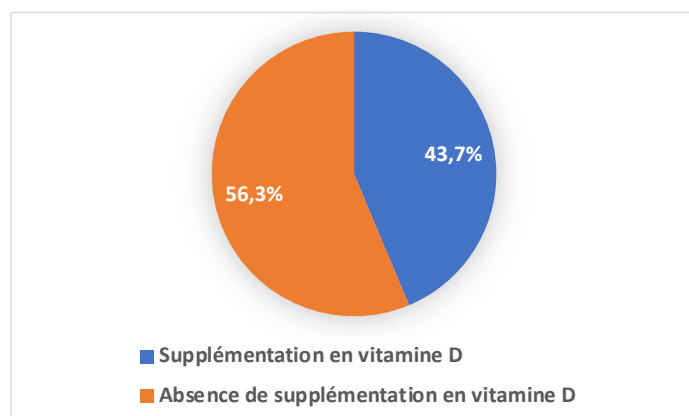
Les patients traités par corticoïdes oraux étaient traités par prednisolone (SOLUPRED®) pour 6 d'entre eux, soit 60% des patients traités par corticoïdes oraux et par prednisone (CORTANCYL®) pour 4 d'entre eux, soit 40% des patients traités par corticoïdes oraux (Figure 77 ci-dessous).



*Figure 77 - Répartition des molécules corticoïdes utilisées au sein de la population.*

## 7) Supplémentation en vitamine D

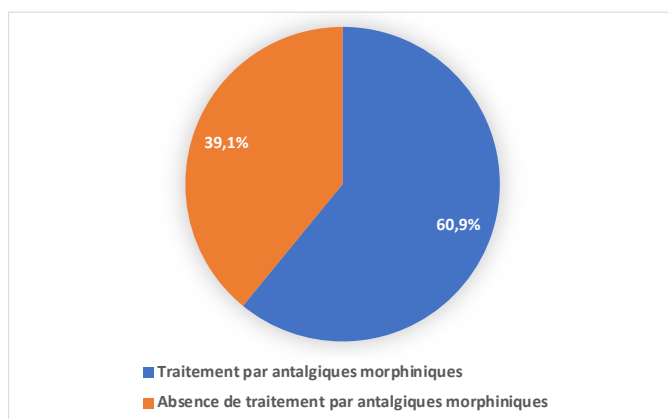
Parmi la population de l'étude, 38 patients étaient supplémentés en vitamine D (UVEDOSE®, ZYMAD®), soit 43,7% des patients et 49 patients n'étaient pas supplémentés en vitamine D, soit 56,3% des patients (figure 78 ci-dessous).



*Figure 78 - Répartition des patients supplémentés en vitamine D au sein de la population de l'étude.*

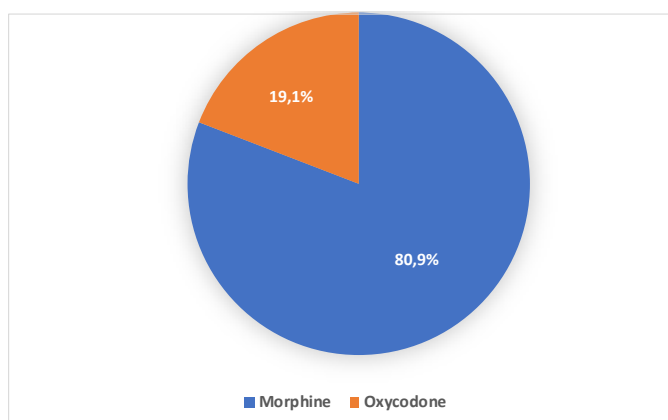
## 8) Antalgiques morphiniques

Au sein de la population de l'étude, 53 patients étaient traités par des antalgiques morphiniques, soit 60,9% des patients et 34 patients n'étaient pas traités par antalgiques morphiniques, soit 39,1% (figure 79 ci-dessous).



*Figure 79 - Répartition des patients traités par antalgiques morphiniques parmi la population de l'étude.*

Plus précisément, 47 patients étaient traités en monothérapie par antalgiques morphiniques et 6 patients étaient traités en bithérapie par antalgiques morphiniques. Parmi les 47 patients traités en monothérapie, 38 patients étaient traités par de la morphine à libération prolongée ou immédiate (SKENAN®, ACTISKENAN®), soit 80,9% des patients traités par monothérapie et 9 patients par de l'oxycodone (OXYNORM®, OXYCOTIN®), soit 19,1% des patients traités par monothérapie (figure 80 ci-dessous).



*Figure 80 - Répartition des traitements morphiniques utilisés en monothérapie parmi les patients traités par antalgiques morphiniques*

Plusieurs patients étaient traités par des associations d'antalgiques morphiniques : 2 patients étaient traités par l'association de fentanyl et d'oxycodone et 4 patients étaient traités par l'association entre la morphine et l'oxycodone.

## 9) Les anxiolytiques

Parmi la population de l'étude, 44 patients étaient traités par benzodiazépines, soit 50,6% des patients et 43 patients n'étaient pas traités par benzodiazépines, soit 49,4% des patients (figure 81 ci-dessous).

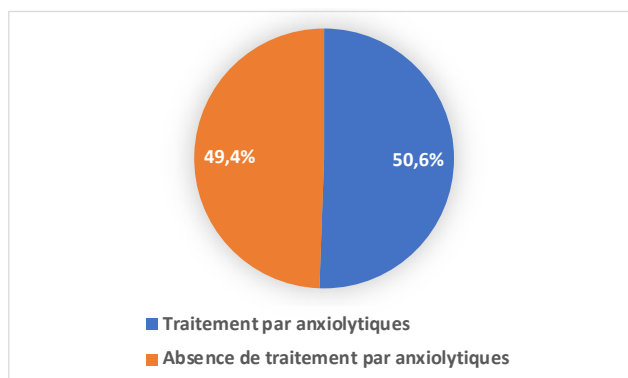


Figure 81 - Répartition des patients traités par anxiolytiques au sein de la population de l'étude.

39 patients étaient traités par l'oxazépam (SERESTA®), soit 88,6% des patients traités. 2 patients étaient traités par alprazolam (XANAX®) et 2 patients étaient traités par lorazépam (TEMESTA®), soit 4,5% des patients traités et 1 patient était traité par bromazépam (LEXOMIL®), soit 2,3% des patients traités (figure 82).

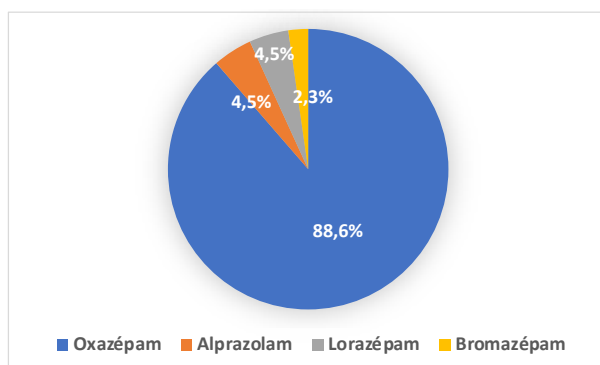


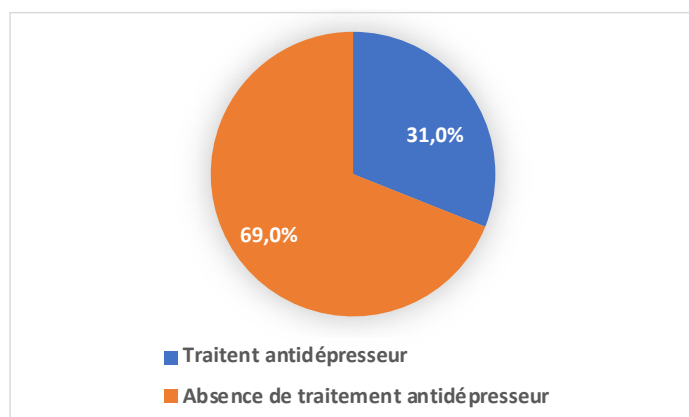
Figure 82 - Répartition des traitements anxiolytiques au sein de la population de l'étude.



Parmi les autres anxiolytiques utilisés, 8 patients étaient traités par une association de plantes (EUPHYTOSE®), soit 9,2% des patients de l'étude, 5 patients étaient traités par le zopiclone (IMOVANE®), un dérivé des benzodiazépines, soit 5,7% des patients de l'étude, 5 patients étaient traités par midazolam (OZALIN®), soit 5,7% des patients de l'étude et 1 patient était traité par hydroxyzine (ATARAX®), soit 1,1% des patients de l'étude.

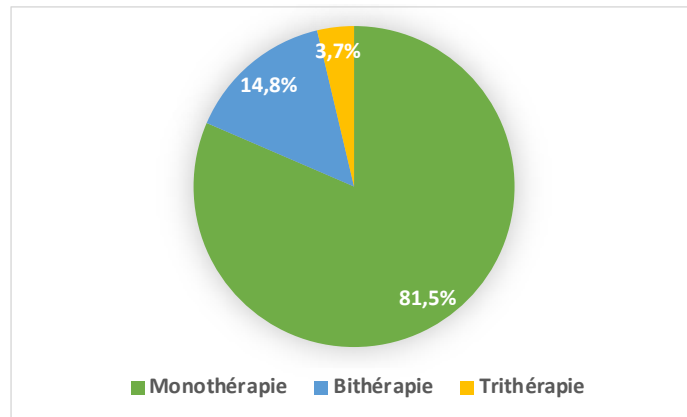
## 10) Les antidépresseurs

Parmi les patients de l'étude, 27 étaient traités par un traitement antidépresseur, soit 31,0% des patients et 60 patients n'étaient pas traités par traitement antidépresseur, soit 69,0% des patients (figure 83 ci-dessous).



*Figure 83 - Répartition des patients traités par antidépresseurs au sein de la population de l'étude.*

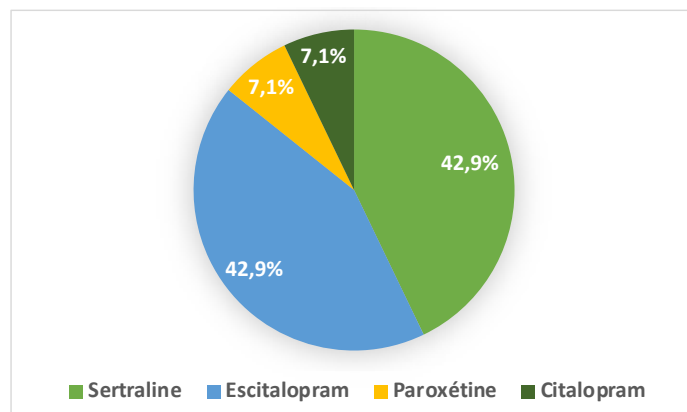
Il faut noter que parmi les 27 patients, 22 patients étaient traités en monothérapie, soit 81,5% des patients traités, 4 patients étaient traités par l'association de deux molécules à visée antidépressive, soit 14,8% des patients traités et 1 patient était traité par trithérapie avec escitalopram (SEROPLEX®), duloxétine (CYMBALTA®) et miansérine (ATHYMIL®), soit 3,7% des patients traités (figure 84 ci-après).



*Figure 84 - Répartition de la stratégie thérapeutique utilisée dans le traitement de la dépression au sein de la population de l'étude.*

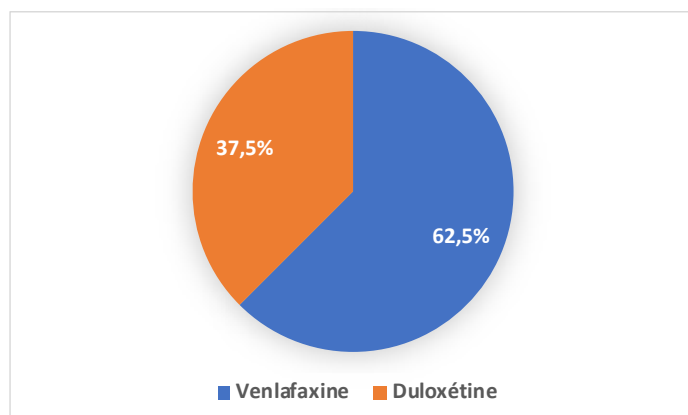
Les classes d'antidépresseurs utilisées dans le traitement des patients étaient les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA), les antidépresseurs tricycliques (AD3C) et les antidépresseurs tetracycliques (AD4C).

Parmi les ISRS utilisés, 6 patients étaient traités par sertraline (ZOLOFT®), soit 42,9% des patients traités par ISRS, 6 patients étaient traités par escitalopram (SEROPLEX®), soit 42,9% des patients traités par ISRS, 1 patient était traité par paroxétine (DEROXAT®), soit 7,1% des patients traités par ISRS, 1 patient était traité par citalopram (SEROPRAM®), soit 7,1% des patients traités par ISRS (figure 85 ci-dessous).



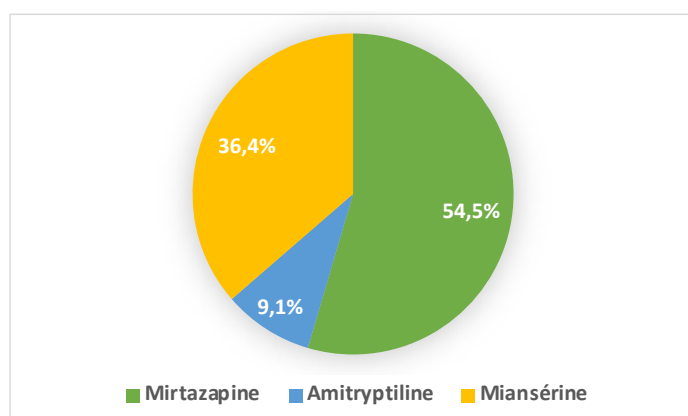
*Figure 85 - Répartition des ISRS utilisés au sein de la population de l'étude.*

Parmi les IRSNA utilisés, 5 patients étaient traités par venlafaxine (EFFEXOR), soit 62,5% des patients traités par IRSNA, 3 patients étaient traités par duloxétine (CYMBALTA®), soit 37,5% des patients traités par IRSNA (figure 86 ci-dessous).



*Figure 86 - Répartition des IRSNA utilisés au sein de la population de l'étude.*

Parmi les autres traitements antidépresseurs utilisés, 6 patients étaient traités par mirtazapine (NORSET®), soit 54,5% des patients traités par d'autres antidépresseurs, 1 patient était traité par amitryptiline (LAXROYL®), soit 9,1% des patients traités par d'autres antidépresseurs et 4 patients étaient traités par miansérine (ATHYMIL®), soit 36,4% des patients traités par d'autres antidépresseurs (figure 87 ci-dessous).



*Figure 87 - Répartition des autres antidépresseurs utilisés au sein de la population de l'étude.*

### **III. Résultats de l'étude**

L'étude observationnelle réalisée est une étude rétrospective : toutes les données utilisées pour réaliser cette étude proviennent des dossiers médicaux des patients inclus dans l'étude et aucune interaction directe n'a eu lieu entre l'investigateur de l'étude et les patients pour l'obtention des informations utilisées.

L'objectif de l'étude étant de mettre en évidence des facteurs pouvant influencer sur la positivité au test RT-PCR de diagnostic de la positivité au SARS-CoV-2, il s'agit d'une étude cas-témoin.

#### **A. Analyse descriptive de la population**

À la suite d'un nettoyage des données récoltées, plusieurs paramètres qualitatifs ont été mis en avant :

- Le sexe des patients,
- Les principales comorbidités retrouvées au sein de la population de l'étude (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, cancer localisé, cancer métastaté),
- Les principaux traitements par lesquels la population de l'étude était traitée (IEC et ARA2, autres antihypertenseurs, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, antidiabétiques oraux, insulines, broncho-dilatateurs, corticothérapie, supplémentation en vitamine D).

Aussi, des paramètres quantitatifs ont été mis en avant :

- L'âge des patients,
- La mesure de l'ADL de Katz,
- L'IMC des patients,
- L'albuminémie,
- La créatininémie,
- Le DFG,
- La concentration en hémoglobine,
- La concentration en leucocytes et lymphocytes,
- La concentration en 25-hydroxy-vitamine D.

Ces paramètres sont détaillés dans les tableaux 10 et 11 ci-dessous.

*Tableau 10 – Description des principales caractéristiques de la population étudiée.*

<b>Sexes</b>	<b>Femmes</b>	<b>63 (72,4%)</b>
	<b>Hommes</b>	<b>24 (27,6%)</b>
<b>Comorbidités</b>	<b>HTA</b>	<b>66 (76%)</b>
	<b>Diabétiques</b>	<b>22 (25,3%)</b>
	<b>Insuffisance cardiaque</b>	<b>15 (17,2%)</b>
	<b>Insuffisance respiratoire chronique</b>	<b>14 (16,1%)</b>
	<b>Cancer localisé</b>	<b>16 (18,4%)</b>
	<b>Cancer métastasé</b>	<b>3 (3,5%)</b>
<b>Traitements</b>	<b>IEC - ARA2</b>	<b>24 (27,8%)</b>
	<b>Autres antihypertenseurs</b>	<b>28 (32,2%)</b>
	<b>Antiagrégants plaquettaires</b>	<b>26 (30%)</b>
	<b>Anticoagulants</b>	<b>32 (36,8%)</b>
	<b>Antidiabétiques oraux</b>	<b>12 (13,8%)</b>
	<b>Insulines</b>	<b>12 (13,8%)</b>
	<b>Broncho-dilatateurs</b>	<b>5 (5,8%)</b>
	<b>Corticothérapie</b>	<b>15 (17,2%)</b>
	<b>Supplémentation en vitamine D</b>	<b>38 (43,7%)</b>

*Tableau 11 – Description des principaux paramètres biologiques de la population étudiée.*

	<b>n=</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>med</b>	<b>moy</b>	<b>sd</b>	<b>int inter Q</b>
Âge (années)	87	70	102	87,7	87,1	-	83,5 - 92
ADL de Katz	86	6	22	12	13	-	11 - 16
IMC	73	16	35	24	24,5	4,5	-
Albuminémie (g/L)	85	22	46	37	36,7	4,7	-
Créatininémie (mcg/L)	87	32	272	70	75,8	-	53,5 - 85,0
DFG (mL/min)	87	13	130	75	70	-	54,5 - 82,5
Hémoglobine (g/dL)	86	8	17	11,8	11,9	1,6	-
Leucocytes (G/L)	87	2,6	94	6,9	8,7	-	5 - 8,1
Lymphocytes (G/L)	87	0,3	50,6	1,2	2,3	-	1,0 - 1,7
25-OH vitamine D (nmol/L)	83	12,5	214	71	73	-	44,5 - 96

## B. Analyse par modèle de régression logistique

La régression logistique permet de mesurer l'association entre la survenue d'un évènement et les facteurs susceptibles de l'influencer. Toutefois, l'analyse par régression logistique nécessite certaines conditions :

- L'indépendance des différentes observations entre elles,
- La normalité de la distribution des variables quantitatives intégrées dans le modèle,
- La linéarité de la relation entre chacune de ces variables quantitatives et la variable dépendante.

Les deux paramètres étudiés dans une régression logistique sont l'*Odds Ratio* (OR) et la *p-value* (valeur p). L'*Odds Ratio*, ou rapport de cotes, est un outil diagnostic permettant de montrer les associations entre plusieurs variables binaires. La *p-value* est une probabilité utilisée pour estimer la significativité d'un résultat. Il existe plusieurs seuils pour estimer la significativité d'un résultat :

- Lorsque la *p-value* est inférieure ou égale à 0,01, alors il y a une très forte probabilité que le résultat obtenu soit significatif,
- Lorsque la *p-value* est comprise entre 0,01 et 0,05, alors il y a une forte probabilité que le résultat obtenu soit significatif,
- Lorsque la *p-value* est comprise entre 0,05 et 0,1, alors il y a une probabilité faible que le résultat obtenu soit significatif,
- Lorsque la *p-value* est supérieure à 0,1, alors la probabilité que le résultat soit significatif est nulle.

### 1) Analyse univariée

Lors de l'analyse univariée, les OR calculés sont bruts : les différents facteurs de confusion ne sont pas pris en compte dans l'analyse des données. Il s'agit donc du modèle de départ.

Par analyse univariée, deux variables possèdent une *p-value* comprise entre 0,01 et 0,1, ce qui indique une probabilité pour que ces variables soient significativement liées à un risque augmenté d'être testé positif au SARS-CoV-2 par RT-PCR. Ces deux variables sont le fait d'être un homme (OR = 2,85 et *p-value* = 0,06) et le fait d'avoir un antécédent de cancer (OR = 3,97 et *p-value* = 0,04). Toutefois, la seule variable pour laquelle la probabilité d'être significative est forte est le fait d'avoir un antécédent de cancer car la *p-value* est inférieure à 0,05. Les résultats obtenus par analyse univariée sont résumés dans le tableau 12 ci-dessous.

*Tableau 12 - Analyse univariée des facteurs liés à un sur-risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 au sein de la population de l'étude.*

	<b>OR</b>	<b>p =</b>
Âge	0,97	0,43
ADL	1,06	0,37
IMC	1,07	0,27
Albumine	1,01	0,87
DFG	0,99	0,27
Hémoglobine	0,83	0,21
25-OH Vit D	0,99	0,17
<b>Hommes</b>	<b>2,85</b>	<b>0,06</b>
HTA	1,08	0,89
Diabète	2,45	0,12
Insuffisance respiratoire chronique	0,74	0,61
<b>Cancer</b>	<b>3,97</b>	<b>0,04</b>
IEC / ARA2	0,75	0,56
Bronchodilatateurs	2,43	0,44
Corticothérapie	0,85	0,78
Supplémentation en vitamine D	0,81	0,65

## 2) Analyse multivariée

L'intérêt de la régression logistique réside dans l'utilisation multivariée du modèle : l'analyse multivariée permet d'estimer la force de l'association entre la variable dépendante et chacune des variables explicatives tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble des autres variables intégrées dans le modèle : l'analyse multivariée prend en compte les différents facteurs de confusion.

Lors de l'analyse multivariée, les deux variables qui étaient associées à un potentiel sur-risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 ne sont plus associées à ce risque : le fait d'être un homme montre un OR à 1,84 et une p-value à 0,34 et le fait d'avoir un antécédent de cancer montre un OR à 3,00 mais une p-value à 0,11.

Les résultats obtenus par analyse multivariée sont résumés dans le tableau 13 ci-dessous

*Tableau 13 - Analyse multivariée des facteurs liées à un sur-risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 au sein de la population de l'étude.*

	<b>OR</b>	<b>p=</b>
25-OH Vit D	1,00	0,46
Hommes	1,84	0,34
Diabète	1,56	0,49
Cancer	3,00	0,11

Tous les résultats obtenus par le modèle de régression logistique sont résumés dans l'annexe 1.



## IV. Discussion de l'étude

### A. Comparaison avec la littérature

#### 1) Influence d'un traitement par IEC / ARA2

Très vite après le début de la pandémie, une fois que le mécanisme d'entrée du virus au sein des cellules fut découvert, plusieurs études ont été menées afin de déterminer l'influence des IEC et des ARA2 dans la survenue de l'infection.

Une étude a été menée dans la région de Lombardie en Italie sur 37 031 patients. Un premier groupe de 6 272 patients confirmés positifs au SARS-CoV-2 a été comparé à un groupe contrôle de 30 759 patients afin d'évaluer l'influence des IEC et ARA2 sur le risque d'avoir un diagnostic positif au SARS-CoV-2. Dans le groupe des cas positifs à la COVID-19, 1 502 patients étaient traités par IEC, soit 23,9% des patients et 1 394 patients étaient traités par ARA2, soit 22,2% des patients. Dans le groupe contrôle, 6 569 patients étaient traités par IEC, soit 21,4% des patients et 5 910 patients étaient traités par ARA2, soit 19,2% des patients<sup>91</sup>.

En analyse univariée, les données de cette étude montrent une potentielle association entre le fait d'être traité par IEC ou ARA2 et le risque d'être infecté par le SARS-CoV-2. En effet, l'OR à 95% est de 1,16 pour les IEC et 1,20 pour les ARA2. Cette potentielle association qui n'est pas retrouvée après ajustement par analyse multivariée, prenant en compte les éventuels biais de confusion, puisque l'OR est de 0,96 pour les IEC et de 0,95 pour les ARA2.

Au sein de la population de l'étude menée au SSR du CHRU de Tours, parmi les 24 patients traités par IEC ou ARA2, 14 patients ont eu une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 et 10 patients ont eu une RT-PCR négative au SARS-CoV-2, ce qui donne un OR de 0,75 et  $p=0,56$ , montrant une association non significative.

---

<sup>91</sup> Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 18 juin 2020;382(25):2431-40.

## **2) Influence de la supplémentation en vitamine D**

Plusieurs études se sont intéressées à la positivité au SARS-CoV-2 chez des patients avec une concentration basse en 25-OH-Vitamine D. Plus particulièrement, 3 études, qui définissent une concentration basse en 25-OH-Vitamine D inférieure à 20 ng/mL, ont montré sur 8448 patients un risque plus élevé d'être positif au SARS-CoV-2 lorsque les patients ont une concentration basse en 25-OH-Vitamine D. Le RR associé à une concentration basse en 25-OH-Vitamine D dans ces études était de 1,4 pour un intervalle de confiance à 95%. Toutefois, il est mentionné que la certitude de ces résultats est basse compte tenu des résultats imprécis de ces études<sup>92</sup>.

Au sein de la population de l'étude menée au SSR du CHRU de Tours, on peut considérer que les patients n'étaient pas en déficit en 25-OH-Vitamine D lorsqu'ils étaient supplémentés en cholécalciférol. Au total, 38 patients sur les 87 de l'étude étaient supplémentés en cholécalciférol, soit 43,7% des patients. Parmi ces 38 patients, 23 patients étaient testés positivement au SARS-CoV-2 et 15 patients étaient négatifs au SARS-CoV-2, ce qui donne un OR de 0,81 en analyse univariée avec  $p=0,65$ . Aucun lien bénéfique d'une supplémentation en vitamine D n'a donc pu être établi entre la supplémentation en vitamine D et le fait d'avoir une RT-PCR négative au SARS-CoV-2 dans le cadre de l'étude au SSR du CHRU de Tours.

## **3) Influence d'un antécédent de diabète**

Une méta-analyse datant de mars 2020 a étudié la question du diabète dans l'infection à SARS-CoV-2. En effet, le diabète fait partie des comorbidités les plus retrouvées chez les cas de COVID-19. Cette méta-analyse regroupe 12 études menées en Chine sur 2108 patients confirmés positifs au SARS-CoV-2. Parmi ces 2108 patients, la prévalence du diabète était de 10,3% alors que la prévalence du diabète dans la population générale en Chine est de 10,9% en 2013. Cette méta-analyse s'est également intéressée à une cohorte de 146 patients hospitalisés pour cause de COVID-19 en Italie parmi lesquels 13 patients avaient un antécédent de diabète, soit 8,9% des patients, alors que la prévalence du diabète en Italie dans la population

---

<sup>92</sup> Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. juin 2021;119:154753.

générale était de 6,2%. Cette méta-analyse n'a pas pu faire de lien entre le fait d'avoir un diabète et le fait d'être positif au SARS-CoV-2<sup>93</sup>.

Par ailleurs, d'autres études se sont intéressées au risque d'aggravation de la maladie chez les patients présentant un diabète. Une autre méta-analyse a en effet montré que le diabète augmentait la gravité de la maladie de 14 à 32% selon les études. Par exemple, une étude de Wu et al. a montré que les patients diabétiques avaient un rapport de risque de 2,34 (avec un intervalle de confiance de 95% et  $p=0,002$ ) de développer un syndrome de détresse respiratoire aigu. Toutefois, d'autres méta-analyse ont montré que l'OR d'avoir une forme sévère de la maladie n'était pas significativement supérieur chez les patients présentant un diabète<sup>94</sup>.

Au sein de la population de l'étude menée au SSR du CHRU de Tours, 22 des 87 patients présentaient un antécédent de diabète, soit 25,3% des patients. Par analyse univariée, l'OR obtenu est de 2,45 avec  $p=0,12$ . Par analyse multivariée, l'OR obtenu est de 1,56 avec  $p=0,49$ . Ces résultats ne permettent donc pas de montrer un sur-risque d'être positif à SARS-CoV-2 en cas d'antécédent de diabète.

#### 4) Influence d'un antécédent de cancer

Une étude menée au *Zhongnan Hospital* de Wuhan en Chine sur 1524 patients avec antécédents de cancer. Sur ces 1524 patients, 12 ont été infectés par le SARS-CoV-2, soit 0,79% des patients. A la même période, l'incidence de la COVID-19 dans la ville de Wuhan était de 0,37% en février 2020. Cette étude montre un sur-risque d'être atteint par la COVID-19 chez les patients atteints de cancer par comparaison avec la population générale, avec un OR de 2,31 et un intervalle de confiance à 95%<sup>95</sup>.

L'hypothèse la plus plausible de ce sur-risque est le statut immunitaire diminué des patients atteints par un cancer, les rendant plus fragiles face à une infection virale.

---

<sup>93</sup> Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 28 mars 2020;1-3.

<sup>94</sup> Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10.

<sup>95</sup> Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1108-1110. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980.

Au sein de la population de l'étude menée au SSR du CHRU de Tours, 16 patients avaient un antécédent de cancer localisé, soit 18,4% des patients et 3 patients présentaient un cancer métastasé, soit 3,5% des patients. Par analyse univariée, l'OR obtenu est de 3,97 avec  $p=0,04$ , montrant une probabilité forte de significativité. Toutefois, cette association n'est pas retrouvée en analyse multivariée. L'OR est alors de 3,00 avec  $p=0,11$ , ne permettant pas de montrer une significativité dans le fait d'avoir un sur-risque d'être infecté par le SARS-CoV-2 en cas d'antécédent de cancer.

## **B. Identification des limites de l'étude**

La principale limite de l'étude est le nombre limité de patients inclus dans l'étude. En effet, au cours de la « première vague » de la pandémie, les admissions au sein des services de SSR du CHRU de Tours étaient limitées, ne permettant pas d'inclure plus de 87 patients dans l'étude. Seules les sorties des services pour un retour à domicile étaient autorisées, introduisant une nouvelle limite, celle des « perdus de vue ».

Aussi, une des limites de l'étude est le manque d'exhaustivité dans les données. En effet, seules les données présentes dans les dossiers médicaux des patients ont pu être pris en compte. Pour certains paramètres biologiques ou physiologiques, certaines données étaient manquantes pour certains patients. Par exemple, l'IMC n'a pu être calculé que pour 73 des 87 patients inclus dans l'étude, soit 83,9% des patients, en raison de l'absence de la taille ou du poids de certains sujets dans les dossiers médicaux.

De plus, les services de SSR du CHRU de Tours sont disposés sur deux étages différents. Cette étude ne prend pas en compte la promiscuité de certains patients entre eux, lorsqu'ils partagent la même chambre ou le même étage par exemple. Cette promiscuité a pu jouer un rôle non négligeable dans la contagiosité du virus au sein des services.

Enfin, cette étude ne prend pas en compte la situation du personnel soignant présent au sein des deux services de SSR qui, même si testé régulièrement, a pu avoir un impact sur les contaminations au sein des services.

## V. Conclusion de l'étude

Cette étude observationnelle et rétrospective cas-témoin réalisée au sein des services de SSR du CHRU de Tours s'est intéressée aux associations entre les traitements médicamenteux, les comorbidités, les paramètres biologiques et physiologiques et le risque d'être infecté au SARS-CoV-2.

En effet, les services de SSR du CHRU de Tours étaient des « *clusters COVID* » lors de la « première vague » de la pandémie du 16 mars 2020 au 11 mai 2020 : 55 des 87 patients hospitalisés ont été testés positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR, soit un taux de positivité de 63,2%.

Les patients inclus dans l'étude étaient tous les patients présents dans les services de SSR au moment de cette première vague. 72,4% des patients étaient des femmes et l'âge moyen était de 87,1 ans. L'HTA était la principale comorbidité des patients (76%).

Après analyse univariée et multivariée par un système de régression logistique, avoir un antécédent de cancer ou être pris en charge pour un cancer était la seule comorbidité significativement associée à un sur-risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2. Toutefois, cette association était retrouvée seulement en analyse univariée, ne prenant pas en compte les facteurs de confusion.

Finalement, aucune association statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les variables recueillies et le risque d'avoir une RT-PCR positive au SARS-CoV-2.

La principale limite de cette étude est le faible effectif induisant un manque de puissance dans les résultats obtenus.

## CONCLUSION GENERALE

La pandémie de COVID-19 qui s'est installée dans le monde depuis la fin de l'année 2019 aura considérablement modifié les habitudes, aussi bien dans la vie de tous les jours que dans le domaine de la recherche et de la santé. Face à cette situation inédite, les équipes de recherche du monde entier ont dû étudier un nouveau virus jusqu'alors inconnu, le SARS-CoV-2, de la famille des coronavirus, afin d'en examiner la biologie, la physiopathologie, les manifestations cliniques de la maladie associée, la COVID-19, et de mettre en place les techniques de diagnostic pouvant être utilisées.

Le SARS-CoV-2, virus à ARN, est un virus respiratoire responsable d'une symptomatologie bénigne dans la plupart des cas, mais qui peut provoquer des complications plus graves. Les patients particulièrement fragiles peuvent alors être admis en service de réanimation voire décéder. Les facteurs de risque sont variés : sujets âgés, immunodépression ou comorbidités (obésité, diabète, cancer, etc).

Face à cela, le dépistage antigénique ou par RT-PCR par prélèvement naso-pharyngé est devenu au cours de la pandémie un examen de routine réalisé des milliers de fois par jour en France. Ils permettent la mise en place d'une politique de santé publique basée sur le « tester, alerter, isoler » afin de limiter la propagation de ce virus. La transmission s'opère aussi bien via les patients symptomatiques qu'asymptomatiques par l'intermédiaire de gouttelettes contaminées émises lors des expectorations oro-pharyngées ainsi que par contact avec des surfaces infectées.

Aussi, la prise en charge des patients atteints par la maladie est un enjeu majeur : même si pour le moment seules trois familles moléculaires (les corticoïdes dont la dexaméthasone, les anticoagulants à dose prophylactique et le remdésivir) ont montré une efficacité contre l'aggravation de la maladie, d'autres types de traitements sont actuellement à l'étude, dont les anticorps monoclonaux. Ainsi, la régression de l'épidémie s'effectue par la prévention et plus particulièrement par la vaccination de masse, indispensable à la diminution de la circulation du virus au sein de la population et la protection des sujets les plus à risque. Aussi, dès la fin de l'année 2020, plusieurs vaccins basés sur des techniques différentes ont vu le jour : les vaccins à ARNm

développés par les laboratoires Pfizer et Moderna, les vaccins à adénovirus développés par les laboratoires AstraZeneca et Johnson&Johnson.

Dans ce contexte, les services de SSR du CHRU de Tours ont été « *clusters* » de la maladie au cours de la première vague épidémique, du 16 mars 2020 au 11 mai 2020. Dans ces services dont la moyenne d'âge était de 86 ans, la population est considérée comme particulièrement à risque face à la maladie. Cette étude s'intéresse par conséquent à déterminer le potentiel effet protecteur des traitements médicamenteux de la population étudiée face à une infection au SARS-CoV-2. Également, la question de l'augmentation potentielle de la probabilité d'être testé positif par RT-PCR en raison de certaines comorbidités, paramètres physiologiques et biologiques a été analysée.

La population de l'étude est composée de 87 patients, dont 55 patients ont été testés positifs à la COVID-19 au cours de leur hospitalisation durant la période de l'étude, soit 63,2% des patients de la population des services de SSR du CHRU de Tours. Des analyses statistiques univariée et multivariée par régression logistique ont été réalisées sur les différents paramètres et comorbidités étudiés. L'analyse univariée montre alors que seuls les patients avec un antécédent de cancer présentent une probabilité plus élevée d'être testés positifs à la COVID-19 par RT-PCR. En revanche, cette association n'est plus mise en évidence en analyse multivariée en raison du manque de puissance de l'étude liée à un trop faible effectif.

La littérature s'est également intéressée au risque d'être testé positif à la COVID-19 en fonction des antécédents des patients ou de leurs traitements. Par exemple, une étude menée en Lombardie (Italie) a montré un risque accru par analyse univariée d'être infecté au SARS-CoV-2 lorsque les patients sont traités par IEC ou ARA2. D'autres études ont également mis en évidence une augmentation des cas de contamination à la COVID-19 en cas de déficit en vitamine D, d'obésité ou de diabète. Au contraire, ces associations ne sont pas démontrées dans la population de l'étude menée au SSR du CHRU de Tours.

Cette pandémie aura tout de même permis de nombreuses avancées, aussi bien dans le domaine médical avec l'accélération du développement de nouveaux vaccins, un perfectionnement de la prise en charge des patients en réanimation, ainsi que dans le



domaine de la santé publique, permettant à la France de mettre en place une politique de prévention sanitaire durable et performante. Toutefois, l'enjeu majeur actuel est la limitation de l'apparition et de la propagation de variants au virus initial pouvant être plus contagieux et d'une symptomatologie plus grave.

## REFERENCES

1. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J Virol.* avr 2012;86(7):3995-4008.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* juin 2016;24(6):490-502.
4. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* janv 2017;25(1):35-48.
5. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85-164.
6. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J.* 5 juin 1965;1(5448):1467-70.
7. Kendall EJC, Bynoe ML, Tyrrell DAJ. Virus Isolations from Common Colds Occurring in a Residential School. *Br Med J.* 14 juill 1962;2(5297):82-6.
8. Paguma larvata, masked palm civet - Kaeng Krachan National Park. Photo by Thai National Parks, Thailand.
9. Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery: The Pediatric Infectious Disease Journal. nov 2005;24(Supplement):S223-7
10. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):836-48.
11. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 15 mars 2020;16(10):1686-97.
12. LAM W, ZHONG N, TAN W. Overview on SARS in Asia and the World. *Respirology.* nov 2003;8(Suppl 1):S2-5.
13. Zhong NS, Zeng GQ. Our Strategies for Fighting Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2003;168(1):7-9.
14. Dromedary camel in outback Australia, near Silverton, NSW.

15. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34.
16. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368-73.
17. Abdul-Rasool S, Fielding BC. Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63. *Open Virol J.* 25 mai 2010;4:76-84.
18. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi H-W, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 sept 2005;102(39):14040-5.
19. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *J Infect Dis.* 15 févr 2005;191(4):499-502.
20. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke G-J, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *The Lancet Infectious Diseases.* oct 2013;13(10):859-66.
21. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology.* avr 2020;30(7):1346-1351.e2.
22. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine.* avr 2020;26(4):450-2.
23. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>
24. S. Soltani, The hemagglutinin-esterase gene in human coronaviruses SARS-CoV-2, HKU1 and OC43.
25. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 31 mars 2020 [cité 17 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138183/>
26. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* avr 2020;92(4):418-23.

27. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19).
28. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci* [Internet]. 14 mai 2020.
29. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol*. 23 juin 2020;75(24):3085-95.
30. Wiese O, Zemlin AE, Pillay TS. Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *J Clin Pathol*. 5 août 2020;jclinpath-2020-206954.
31. Eymieux S, Rouillé Y, Terrier O, Seron K, Blanchard E, Rosa-Calatrava M, et al. Ultrastructural modifications induced by SARS-CoV-2 in Vero cells: a kinetic analysis of viral factory formation, viral particle morphogenesis and virion release. *Cell Mol Life Sci*. 15 janv 2021;1-12.
32. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
33. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. sept 2020;508:254-66.
34. Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes (Lond)*. 9 juill 2020;1-8.
35. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *The Journal of Infectious Diseases*. 11 mai 2020;221(11):1757-61.
36. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 5 mars 2020;382(10):970-1.
37. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. mars 2012;76(1):16-32.

38. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [Internet]. Immunology; 2020 févr [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.12.945576>
39. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. sept 2020;133:155151.
40. Bonaventura A, Vecchié A, Wang TS, Lee E, Cremer PC, Carey B, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 Pneumonia: Rationale and Strategies. Front Immunol [Internet]. 3 juill 2020 [cité 7 nov 2020];11.
41. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. Subbarao K, éditeur. mBio. 9 oct 2018;9(5):e01753-18, /mbio/9/5/mBio.01753-18.atom.
42. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. juin 2020;145(6):e20200702.
43. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. sept 2020;508:254-66.
44. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;37:101825
45. Zifko U, Schmiedlechner T, Saelens J, Zifko K, Wagner M, Assadian O, et al. Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease. J Neurol Sci. 15 juin 2021;425:117438.
46. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. Inflamm Res. 11 juin 2020;1-15.
47. Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho S-G, et al. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. BMB Rep. 30 avr 2020;53(4):191-205.

48. Das Mukhopadhyay C, Sharma P, Sinha K, Rajarshi K. Recent trends in analytical and digital techniques for the detection of the SARS-Cov-2. *Biophys Chem. mars 2021*;270:106538.
49. Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7683586/>.*
50. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol. 4 janv 2021*;1-15.
51. Computed Tomography (CT) [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>.
52. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol. mai 2020*;126:108961.
53. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol. mai 2020*;27(5):603-8.
54. Hatmi ZN. A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. *SN Compr Clin Med. 26 janv 2021*;1-18.
55. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. juin 2020*;395(10242):1973-87.
56. Science, Magazine, 26 juin 2020, Vol. 368, Issue 6498, pp. 1422-1424 DOI : 10.1126 "Reducing transmission of SARS-CoV2".
57. Adhikari B, Sahu N. COVID-19 into Chemical Science Perspective: Chemical Preventive Measures and Drug Development. *ChemistrySelect. 5 mars 2021*;6(9):2010-28.
58. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet. 2020*;395(10223):497-506.
59. Netgen. COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs [Internet]. *Revue Médicale Suisse. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur:*

<https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-691-2/COVID-19-Prise-en-charge-aux-soins-intensifs#B15>.

60. Fujiwara S, Nakajima M, Kaszynski RH, Fukushima K, Tanaka M, Yajima K, et al. Prevalence of thromboembolic events and status of prophylactic anticoagulant therapy in hospitalized patients with COVID-19 in Japan. *J Infect Chemother*
61. Moonla C, Sosothikul D, Chiasakul T, Rojnuckarin P, Uaprasert N. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1 janv 2021;27:10760296211009000
62. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 11 juin 2020;382(24):2327-36
63. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
64. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 4 sept 2020;1-18.
65. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 4 sept 2020;1-18.
66. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. avr 2018;17(4):261-79.
67. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 5 mai 2020;26:e924700-1-e924700-8.
68. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
69. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.

70. He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations.
71. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. janv 1987;40(5):373-83.
72. OMS | La vitamine D pour la prévention des infections des voies respiratoires [Internet]. WHO. World Health Organization. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind\\_pneumonia\\_children/fr/](http://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind_pneumonia_children/fr/).
73. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):2431-40.
74. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. juin 2021;119:154753.
75. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 28 mars 2020;1-3.
76. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10.
77. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1108-1110. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980.



# ANNEXE

**Annexe 1** : Poster réalisé par le Dr Pierre Poupin pour les Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontechnologie (JASFGG) 2020 qui se sont tenues du 14 au 16 décembre 2020.



## Facteurs susceptibles d'influer sur le risque d'infection à Sars-Cov2 chez le patient âgé

Poupin Pierre<sup>1</sup>, Doisneau Clément<sup>2</sup>, Dardaine-Giraud Véronique<sup>1</sup>, Ripault-Cesbron Heliette<sup>1</sup>, Lamande Marc<sup>1</sup>, Poitou Fanny<sup>1</sup>, Antier Daniel<sup>2</sup>, Bourguell Julie<sup>2</sup>, Fougère Bertrand<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup> Service de Gériatrie, CHU de Tours, Tours, France.  
<sup>2</sup> Pôle santé publique et produits de santé, CHU de Tours.  
<sup>3</sup> EA 7505 Education, Éthique, Santé, Université de Tours.



### INTRODUCTION

Les patients âgés constituent une population vulnérable face au Sars-Cov2. Isoler d'éventuels facteurs susceptibles d'influer sur le risque d'infection semble donc primordial.

### OBJECTIF

Estimer, chez les sujets âgés, les associations entre thérapeutiques, comorbidités, autonomie, paramètres biologiques et avoir une RT-PCR Sars-Cov2 positive.

### METHODE

Etude réalisée par le CHRU de Tours au sein d'un établissement du centre val de Loire associant structure d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes et Soins de Suites et de Réadaptation et considéré « cluster COVID » lors de la première vague épidémique. Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoins avec la positivité d'une RT-PCR Sars-cov2, lors d'un dépistage élargi, comme critère de jugement principal. Pour chaque patient, les paramètres suivants ont été recueillis : le traitement à l'admission, les principales comorbidités, l'autonomie, l'état nutritionnel, la fonction rénale, la numération formule sanguine à l'admission et le statut sérique en vitamine D.

### RESULTATS

	N = 87
Sexes	Femmes 63 (72.4%)
	Hommes 24 (27.6%)
Comorbidités	HTA 66 (76%)
	Diabétiques 22 (25.3%)
	Insuffisance cardiaque 15 (17.2%)
	Insuffisance respiratoire chronique 14 (16.1%)
	Cancer localisé 16 (18.4%)
	Cancer métastaté 3 (3.5%)
Traitements	IEC - ARA2 24 (27.8%)
	Autres antihypertenseurs 28 (32.2%)
	Antithrombotiques 26 (30%)
	Anticoagulants 32 (36.8%)
	Anti diabétique oraux 12 (13.8%)
	Insuline 12 (13.8%)
	Broncho-dilatateurs 5 (5.8%)
	Corticostéroïdes 15 (17.2%)
	Supplémentation en Vit D 38 (43.7%)

	n	min	max	med	moy	sd	Int Inter Q
Age (année)	87	70	102	87.7	87.1	-	83.5 - 92
ADL de Katz	86	6	22	12	13	-	11 - 16
IMC (kg/m²)	73	16	35	24	24.5	4.5	-
Albuminémie (g/L)	85	22	46	37	36.7	4.7	-
Créatininémie (µg/L)	87	32	272	70	75.8	-	53.5 - 85.00
DFG (C&G ml/min)	87	13	130	75	70	-	54.5 - 82.5
Hémoglobine (g/dL)	86	8	17	11.8	11.9	1.6	-
Leucocytes (G/L)	87	2.6	94	6.9	8.7	-	5 - 8.1
Lymphocytes (G/L)	87	0.3	50.6	1.2	2.3	-	1.0 - 1.7
25OH vitamine D (nmol/L)	83	12.5	214.0	71	73	-	44.5 - 96

Tables 1 et 2. Statistiques descriptives. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

87 patients ont été inclus dans cette étude, 55 d'entre eux ont eu une RT-PCR positive. Les patients et résidents inclus étaient à 72.4% des femmes et âgés en moyenne de 87.1 ans. L'hypertension artérielle représentait la principale comorbidité (76%). Avoir un antécédent de cancer ou être pris en charge pour un cancer était la seule comorbidité significativement associée à un sur-risque d'avoir une RT-PCR positive en analyse uni-variée, avec une association néanmoins non retrouvée dans un modèle multivarié.

	Analyses uni-variées		Analyses multivariées	
	OR	p =	OR	p =
Age	0.97	0.43	-	-
ADL	1.06	0.37	-	-
IMC	1.07	0.27	-	-
Albumine	1.01	0.87	-	-
DFG	0.99	0.27	-	-
hémoglobine	0.83	0.21	-	-
25 OH vit D	0.99	0.17	1.00	0.46
Hommes	2.85	0.06	1.84	0.34
HTA	1.08	0.89	-	-
Diabète	2.45	0.12	1.56	0.49
Insuffisance respiratoire chronique	0.74	0.61	-	-
Cancer	3.97	0.04	3.00	0.11
IEC - ARA2	0.75	0.56	-	-
Broncho - dilatateurs	2.43	0.44	-	-
Corticostéroïdes	0.85	0.78	-	-
Supplémentation en vitamine D	0.81	0.65	-	-

### CONCLUSION

Aucune association statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les variables recueillies et le risque d'avoir une RT-PCR à Sars-Cov2 positive. Le manque de puissance, lié au faible effectif, est une des principales limites de cette étude.

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) ..... **Clément Doisneau** .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

*Clément Doisneau*

**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : **21402441**

N° Thèse : **47**

Nom et Prénom : **Doisneau Clément**

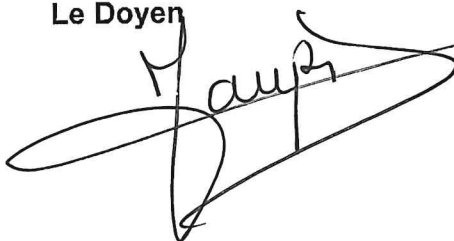
Sujet : **COVID-19 et sujets âgés : facteurs susceptibles d'influer sur le risque d'infection à SARS-CoV-2, étude observationnelle de 87 patients du 16 mars 2020 au 11 mai 2020 en SSR au CHU de Tours.**

Tours, le : **29/06/2021**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



DOISNEAU Clément	N° 47
TITRE DE LA THÈSE	
COVID-19 et sujets âgés : facteurs susceptibles d'influer sur le risque d'infection à SARS-CoV-2, étude observationnelle de 87 patients du 16 mars 2020 au 11 mai 2020 en SSR au CHU de Tours.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	
<p>La pandémie mondiale de Covid-19, causée par le virus SARS-CoV-2, a touché 204 pays à travers le monde et la France fait partie des 10 pays parmi lesquels le nombre de décès liés à la maladie est le plus important. Notre système de santé a dû s'adapter pour mettre en place un dépistage de masse et permettre la prise en charge des patients, face à une nouvelle maladie. La Covid-19 touche tous les âges mais la gravité de la maladie semble plus importante chez les sujets âgés. Le service de SSR (Soin de Suite et de Réadaptation) du CHRU de Tours, dont la moyenne d'âge était de 86 ans est considéré comme « cluster COVID » durant la « première vague » de l'épidémie française, du 16 mars 2020 au 11 mai 2020. En effet, 55 des 87 patients présents dans le service à cette période ont été testés positifs par RT-PCR au SARS-CoV-2, soit un taux de positivité de 63,2% et 8 patients sont décédés de la maladie, soit une mortalité de 14,5%. Dans ce contexte, nous avons voulu étudier les données des patients hospitalisés au sein du service de SSR afin de trouver de potentielles associations entre certaines classes thérapeutiques par lesquelles étaient traités les patients, les comorbidités des patients, l'autonomie des patients, les paramètres biologiques des patients et le fait d'être testé positif à la Covid-19 par RT-PCR. Considérant ces données, nous avons effectué des analyses univariées et multivariées par un modèle de régression logistique. Le manque de puissance liée au faible effectif est l'une des principales limites de cette étude.</p>	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
COVID-19, Coronavirus, EHPAD, gériatrie, CHU Tours, prescription médicamenteuse, influence traitement, RT-PCR, étude, sujet âgé, SSR, cluster COVID.	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : M. BRAND Denys, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours.</p> <p>MEMBRES : Mme BOURGUEIL Julie, Praticien Hospitalier, CHU Bretonneau, Tours. M. LE BOURG Julien, Pharmacien d'officine, Langeais. M. POUPIN Pierre, Praticien Hospitalier, CHU Bretonneau, Tours.</p>	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 21 juin 2021, Faculté de Pharmacie de Tours.	