

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية.

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine :
Science de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

L'hypertension artérielle dans le cadre du Covid-19

Présenté et soutenu par :

Le : 23/09/2021

ZEMMOUCHI Ramzi Sami

FENDI Nahla

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Mr. MOKRANI. E. H.* (Maitre de Conférences B à UFM Constantine 1)

Rapporteur : *Mme. MOSRANE. Y.* (Maitre de Conférences B à UFM Constantine 1).

Examinatrice : *Mme. GUENDOZ. A.* (Maitre de Conférences B à UFM Constantine 1).

**Année universitaire
2020 – 2021**

REMERCIEMENT

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la sante et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'avait pas eu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme MOSRANE YOUSRA**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnelle, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Un remerciement particulier est adressé au médecin chef **Mme MESSAST LATIFA** qui a permis que le stage puisse se dérouler dans les meilleures conditions et a toute l'équipe d'hôpital El bIRE

Nos remerciements s'adressent également à **Mme ZEGHDAR MOUFIDA** ainsi que **Mr Djoudi ibrahim** pour leur aide, leur soutien moral et leurs encouragements

Sans oublier de remercier Mr le président de jury **Dr MOKRANI E H** et l'examinatrice **Mme GUENDOZ A**

Nos remerciements aux personnes qui ont consacré leurs vies pour lutter contre le coronavirus, et à tous les professionnels de la santé qui ont pris soins des patients **COVID-19**

Dédicace

Ce modeste travail est dédié :

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel et ma précieuse offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père **Ahmed Lakhdar**.

A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir à la source d'amour inaccessible :
mon adorable mère **Nadia**

A mes sœurs, frères, belles sœurs et beaux-frères qui n'ont pas cessés de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de ma vie.

A mes grandes nièces (**Asma, Djoulene, Rodeina, Rawnek et Chahd**) je vous souhaite un avenir plein de joie, de la réussite et se la sérénité.

A mes petites nièces et mes petits neveux qui me voient comme exemple et qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A mes fleurs, **Meriem, Zeyneb, Zina, Romeissa** mes confidentes et partenaires de rires, de larmes et de délires. Je suis ravie de partager avec vous de si bons moments au fil des années.

A mes chers grands parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins, cousines et tous les membres de ma grande et aimable famille.

A mon cher binôme **Sami** et à toute sa famille.

NEHLA FENDI

Dédicace

Ce modeste travail est dédié :

Hommage et pensée à la mémoire de ma chère **Grand-mère BOUALI ZOHRA**

A mes chers parents, **Zemmouchi Hakim Karim & Megueddem Houria**

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie,

Reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.

Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A mon Frère : **Ramy**. Ma sœur **Rim**

Pour leur appui, leurs encouragements permanents, et leur soutien moral

A Toute ma famille **ZEMMOUCHI** et **MEGUEDDEM** Les cousins, les cousines

Qui m'ont souhaité le succès et la réussite

Je remercie toute la famille universitaire et surtout nos Professeurs

A Mes ami(e)s Les biochimistes surtout mes proches, Merci **Ramzi**, **Hakou**, **Sidali**, **Fugitif**, **Kenza**, **Belkacem** et **Oussama** pour toute aide

Sans oublier mes Amis **d'Ain Beida**

Qui partagent tous les moments avec moi et sont toujours présents pour me soutenir dans la Joie et le malheur

Je finis par remercier ma chère Binôme **Nahla** ainsi que Toute sa Famille

SAMI

Table des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Abréviations	
Résumé	
Introduction générale	1

Revue Bibliographique

Chapitre 1 : La Covid-19

1. Diversité du Coronavirus	3
2. Structure et génome du SARS-Cov-2	4
2.1. Structure du Virus	4
2.2. Structure du génome	5
3. Origine du SARS-Cov-2	6
4. Physiopathologie	7
4.1. Mode de transmission	7
4.2. Réplication et Pathogénèse	7
5. La réaction de l'organisme contre cette infection	8
6. Contagiosité et période d'incubation	9
7. Les symptômes de la COVID-19	9
8. Les différents tests de dépistage	9
8.1. Test Virologique	10
8.2. Test antigénique	10
8.3. Test sérologique	10
9. Traitements	11
10. Signes Biologiques	11
11. Situation épidémiologique	12

11.1 Prévalence mondiale	12
11.2 Prévalence en Algérie	17

Chapitre 2 : L'hypertension artérielle et la Covid 19

1. Définition de L'HTA.....	18
2. Les facteurs de risques de L'hypertension	18
3. Les complications	19
4. Les signes de L'HTA	19
5. La stratégie thérapeutique la bien encadrée	19
6. HTA et COVID	20
6.1. Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone	21
6.2. Les inhibiteurs de L'enzyme de conversion	22
7. Description de l'étude COVHYP	25
8. Conclusion	30

Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

1. Type d'étude	32
2. Echantillonnage	32
3. Les critères	32
3.1. Critère d'inclusion	32
3.2. Critère d'exclusion	32
4. Aspects d'éthique	33
5. Difficultés de l'étude	33
6. Etude statistique	33
7. Paramètres des Bilans	34

Chapitre 4 : Résultats

1. Etude descriptive et analytique	35
1.1. Description d'échantillon	35

1.1.1 Age	35
1.1.2 Sexe	36
2. Les comorbidités et COVID-19.....	38
2.1. HTA.....	38
2.2. Diabète.....	39
2.3. Anémie.....	40
2.4. Asthme.....	41
2.5. Maladie Thyroïdienne.....	42
2.6. Cardiopathie.....	43
2.7. Problème rénal.....	44
3. Créatinémie.....	46
4. Natrémie.....	47
5. Kaliémie.....	48
6. Le modèle Block0 (modèle nulle).....	49

Chapitre 5 : Discussion

Discussion	50
------------------	----

Conclusion.....	55
-----------------	----

Références bibliographiques

ANNEXE

Liste des figures

Figure 1 Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV) basé sur les séquences nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp).....	3
Figure 2 Illustration en 3D du virion de coronavirus créée par Wikimedia Commons.....	5
Figure 3 Structure schématique du SARS-CoV, du MERS-CoV et du 2019-nCoV.....	6
Figure 4 Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude Inserm/Camille Henry.....	8
Figure 5 Prévalence de la COVID-19 dans la région Africaine.....	14
Figure 6 Prévalence de la COVID-19 dans la région Américaine.....	15
Figure 7 Prévalence de la COVID-19 dans la région méditerranée orientale.....	15
Figure 8 Prévalence de la Covid-19 dans la région Européenne.....	16
Figure 9 Prévalence de la COVID-19 dans la région Asie du sud-est.....	16
Figure 10 Évolution du nombre de cas de COVID-19 en soins intensifs du 18 avril au 02 novembre 2020 en Algérie.....	17
Figure 11 les causes d'HTA.....	18
Figure 12 Récepteur ACE2 au niveau de la cellule hôte.....	21
Figure 13 Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 / b-effet du SARS-COV-2 sur le système rénine-angiotensine.....	22
Figure 14 potentiels effets délétères des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.....	23
Figure 15 Caractéristiques de base à l'admission et critères de formes graves de COVID19.....	27
Figure 16 courbes de survie des patients hospitalisés pour COVID-19 selon la présence ou d'un antécédent d'hypertension artérielle, d'un traitement antihypertenseur, d'un traitement par Inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRAA), et d'un traitement par antagonistes	

des récepteurs de type 1 à l'angiotensine (ARA2).....	28
Figure 17 Association des comorbidites et des formes graves de COVID-19	29
Figure 18 Risques relatifs de décès ou formes graves de COVID619 associes aux traitements inhibiteurs du SRAA.....	30
Figure 19 Répartition d'échantillon selon l'âge.....	35
Figure 20 Répartition d'échantillon selon le sexe.....	36
Figure 21 Présentation des patients selon le sexe et l'age	37
Figure 22 Répartition selon les hypertendus et les Non HTA.....	38
Figure 23 Présentation des patients diabétiques et les Non diabétiques.....	39
Figure 24 Présentation des patients anémiques.....	40
Figure 25 Présentation des Asthmatiques	41
Figure 26 Présentation des maladies thyroïdiennes	42
Figure 27 Présentation des patients avec cardiopathie.....	43
Figure 28 Présentation des patients avec problème rénal	44
Figure 29 Présentation des comorbidités chez les patients hospitalisés à cause du COVID19.....	45
Figure 30 comparaison des taux de créatinémie des patients hypertendus et non hypertendus.....	47
Figure 31 comparaisons des taux de natrémie des patients hypertendus et non hypertendus..	48
Figure 32 comparaisons des taux de kaliémie des patients hypertendus et non hypertendus..	49

Liste des Tableaux

Tableau 1 Répartition des patients selon l'âge.....	35
Tableau 2 Répartition des patients selon leur sexe.....	36
Tableau 3 Répartition selon l'âge des deux sexes.....	37
Tableau 4 Répartition des patients HTA et NON HTA.....	38
Tableau 5 La moyenne et l'écart type des patients HTA.....	38
Tableau 6 Répartition des patients diabétiques et les NON diabétiques.....	39
Tableau 7 Moyenne et écart type des diabétiques.....	39
Tableau 8 Répartition des patients anémiques.....	40
Tableau 9 La moyenne et l'écart type des patients anémiques.....	40
Tableau 10 Répartition des patients asthmatiques.....	41
Tableau 11 La moyenne et l'écart type des patients asthmatiques.....	41
Tableau 12 Taux des patients avec problème Thyroïdienne.....	42
Tableau 13 La moyenne et l'écart type des patients avec thyroïde.....	42
Tableau 14 Patients avec une Cardiopathie.....	43
Tableau 15 La moyenne et l'écart type des patients avec cardiopathie.....	43
Tableau 16 Patients avec problème rénal.....	44
Tableau 17 la moyenne et l'écart type des patients avec problème rénal.....	44
Tableau 18 Répartition des comorbidités chez les patients hospitalisés à cause du covid19.....	45
Tableau 19 le taux de créatinine pour les malades normaux et hypertendus.....	46
Tableau 20 Taux de Na ⁺ chez les patients normaux et hypertendus.....	47
Tableau 21 Taux de k ⁺ chez les patients normaux et hypertendus.....	48

Liste des Abréviations

ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2

ACE 1 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 1

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARA 2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ARN : Acide Ribonucléique

AT R1 : récepteur de l'angiotensine 1

AZT : Azithromycine

CD 4/8 : Cluster de Différenciation

CHV : Centre Hospitalier de Versailles

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FNS : Numération de la Formule Sanguine

GCSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes

HCoV-229^E : Humain coronavirus 229^E

HCoV-HKU1 : Humain coronavirus HKU1

HCoV-NL63 : Humain coronavirus NL63

HCoV-OC43 : Humain coronavirus OC43

HCQ : Hydroxychloroquine

HKU2 : Rhinolophus Bat coronavirus

HR1: heptad repeat (regions)

HTA: Hypertension artérielle

ICTV: international Committee on Taxonomy of Viruses

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukines

INF : Interféron de type 1

LDH : Lactate déshydrogénase

MAS R : récepteur MAS

MCP-1 : protéine chimio attractante des monocytes 1

MERS : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

NSP : Protéine Non Structurale

OMS : Organisation Mondiale de la santé

ORF : Open Reading Frame (Cadre de Lecture Ouvert)

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

RATG13 : Coronavirus de chauve-souris RaTG13 lié au SRAS

RmYN02 : Coronavirus de chauve-souris RmYN02 lié au SRAS

RTC : complexe réplication-transcription

RT-PCR : reverse transcriptase- Polymerase Chain Reaction

SADS-CoV : Coronavirus du syndrome de la diarrhée aigüe porcine

SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SPSS : Logiciel IBM analyse statistique

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

TDM : La tomodensitométrie

TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale

TP : taux de prothrombine

TROD : tests rapides d'orientation diagnostique

UTR : Région Non Traduite

RESUME

Objectif : l'objectif de notre travail est de déterminer que le taux des patients atteints au Covid-19 ayant une hypertension artérielle a été plus élevé par rapport aux patients COVID19 ayant d'autres comorbidités associées, ainsi que comparer le profil biologique de ces deux derniers.

Pour se faire nous avons effectué une étude rétrospective qui a été réalisée au niveau du service des maladies infectieuses à l'EPH EL-BIR Constantine sur les dossiers de 225 patients.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur un ensemble de 225 patients, 127 hommes et 98 femmes hospitalisés au sein du service des maladies infectieuses à l'EPH EL-BIR d'une période allant de Avril 2020 jusqu'au Janvier 2021.

Résultats : La collecte du bilan fait et suivi régulièrement, nos résultats ont montré que la majorité des patients (56.4 %) était de sexe masculin avec une dominance d'âge >50 ans (67.1%). Concernant les comorbidités, (65.49 %) des patients avaient au moins une comorbidité médicale, dont la comorbidité la plus fréquente est l'hypertension artérielle (30.7%), suivi par le diabète (22.2%), l'asthme 4.9%, la thyroïde (3.1%), la cardiopathie (2.7%), l'anémie (1.8%) et les maladies rénales 0.09%.

Conclusion : A partir de cette étude on peut conclure que les patients ayant une hypertension artérielle pourront développer des formes plus sévères de la COVID-19 qui risquent d'altérer leurs vies par rapport aux patients non atteints de cette pathologie. Cette dernière pourra être considérée comme un facteur de risque de sévérité et de mortalité par la COVID-19

Mots clés COVID-19, HTA, SRAA,

ABSTRACT

Objective: the objective of our work is to determine that the rate of COVID-19 patients with arterial hypertension was higher compared to COVID19 patients with other associated comorbidities, as well as to compare the biological profile of these two last.

To do so, we carried out a retrospective study which was carried out at the level of the infectious diseases department at EPH EL-BIR Constantine on the files of 225 patients.

Methods: This is a retrospective study on a set of 225 patients, 127 men and 98 women hospitalized in the infectious diseases department at EPH EL-BIR for a period from April 2020 until January 2021.

Results: The collection of the assessment done and monitored regularly, our results showed that the majority of patients (56.4%) were male with an age dominance > 50 years (67.1%). Regarding comorbidities, (65.49%) of patients had at least one medical comorbidity, of which the most common comorbidity is arterial hypertension (30.7%), followed by diabetes (22.2%), asthma 4.9%), thyroid (3.1%), heart disease (2.7%), anemia (1.8%) and kidney disease 0.09%.

Conclusion: From this study, it can be concluded that patients with high blood pressure may develop more severe forms of COVID -19 which risk altering their lives compared to patients without this pathology. The latter may be considered a risk factor for severity and mortality from COVID -19.

Keywords : COVID-19, HTA, SRAA

الملخص:

الهدف: الهدف من عملنا هو تحديد أن معدل مرضى كوفيد المصابين بارتفاع ضغط الدم الشرياني كان أعلى مقارنة بمرضى كوفيد 19 المصابين بأمراض مصاحبة أخرى، وكذلك مقارنة ملف المختبر للأخيرين. للقيام بذلك، قمنا بإجراء دراسة مرجعية تم إجراؤها على مستوى قسم الأمراض المعدية في مستشفى البير بقسنطينة على ملفات 225 مريضاً.

الطريقة: هذه دراسة بأثر رجعي على مجموعة من 225 مريضاً، 127 رجلاً و98 امرأة تم إدخالهم في المستشفى في قسم الأمراض المعدية في مستشفى البير لفترة من أبريل 2020 حتى يناير 2021.

النتائج: من خلال جمع التقييم الذي تم إجراؤه ومراقبته بانتظام، أظهرت نتائجنا أن غالبية المرضى (56.4%) كانوا من الذكور الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً (67.1%). أحد الأمراض المصاحبة الطبية، ومن أكثر الأمراض المشتركة شيوعاً ارتفاع ضغط الدم الشرياني (30.7%)، يليه مرض السكري (22.2%)، والربو (4.9%)، والغدة الدرقية (3.1%)، وأمراض القلب (2.7%)، وفقر الدم (1.8%). أمراض الكلى 0.09%.

الخلاصة: من هذه الدراسة يمكن الاستنتاج أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم قد يصابون بأشكال أكثر خطورة من كوفيد 19 والتي تخاطر بتغيير حياتهم مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من هذا المرض. يمكن اعتبار الأخير عاملاً خطراً للشدة والوفاة من كوفيد 19

الكلمات الرئيسية: كوفيد 19. ضغط الدم المرتفع. مرض الالتهاب الرئوي الحاد.

INTRODUCTION

Introduction

La nouvelle épidémie du coronavirus (COVID-19) connu sous le nom du SARS-CoV-2, est une maladie infectieuse pulmonaire d'origine virale, s'est propagée depuis 2019 dans le monde entier après avoir été découverte en Chine. L'OMS a annoncé le 20 mars 2020 l'alerte en déclarant une urgence sanitaire mondiale après la croissance continue des cas confirmés avec une élévation du taux de mortalité [1].

Le SARS-CoV-2 aurait infecté les chauves-souris, la transmission du virus entre cette espèce et l'humain n'a pas été encore décrite par les chercheurs. Ça peut être via animal non encore identifié ou bien ça a existé depuis des années chez l'homme et apparut après des mutations [2].

La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS « ennemi de l'humanité ».

Cette pandémie a pu infecter toutes les catégories de la population mondiale, parmi eux les patients qui souffrent déjà d'une maladie chronique au moins. Pas mal de chercheurs à travers le monde ont essayé de réaliser une corrélation entre l'impact de ce virus mortel et les complications qui peuvent engendrer des risques chez les patients atteints de la Covid 19.

Il semble exister un lien particulier entre son agent causal, le (severe acute respiratory syndrom coronavirus 2) SARS-CoV-2, l'aggravation de l'hypertension artérielle (HTA) et les complications cardiovasculaires. En effet, sur le plan épidémiologique, au premier abord, l'HTA et les maladies cardiovasculaires sont surreprésentées dans la population des patients hospitalisés en soins intensifs et décédés du COVID-19 [3].

Les études actuellement disponibles semblent indiquer une forte prévalence de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

En effet, variant de 15 à plus de 50 % dans la littérature, l'HTA est la comorbidité la plus fréquemment retrouvée dans les infections respiratoires basses, virales ou bactériennes.

En raison de la nouveauté de ce virus, les mesures des paramètres biologiques ont été prises selon les études statistiques réalisées à travers le monde non seulement sur des patients

tout venant mais aussi sur les malades hospitalisés vu les conditions sanitaires. L'étude des bilans des patients chroniques régulièrement suivis aide à mieux exprimer la corrélation entre le facteur d'une maladie chronique et cette pandémie.

L'HTA, en tant que premier facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, favorise la survenue des formes sévères de COVID-19.

Les patients atteints d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une surveillance particulière en raison de leur susceptibilité aux formes graves de COVID-19, avec un risque accru de complications cardiovasculaires aiguës ou de décompensation de maladies cardiovasculaires chroniques préexistantes.

L'hypothèse d'une surexpression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, favorisent l'invasion cellulaire par le SARS-CoV-2 (sévère acute respiratory syndrome coronavirus 2) reste hypothétique est insuffisante pour expliquer la pathogénie de ce virus, et ne doit pas amener à interrompre ces traitements [4].

L'objectif de notre travail est de déterminer que le taux des patients atteints de COVID ayant une hypertension artérielle a été plus élevé par rapport aux patients COVID ayant d'autres comorbidités associées, ainsi que comparer le profil biologique de ces deux derniers.

Pour ce faire nous avons effectué une étude rétrospective qui a été réalisé au niveau du service des maladies infectieuses à l'EPH EL-BIR Constantine sur les dossiers de 300 patients hospitalisés -homme, femme- atteints de la COVID 19.

Chapitre 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Diversité des coronavirus

Les coronavirus (CoV) appartiennent à l'ordre des *Nidovirales*, dans la famille des *Coronaviridae* et membres de la sous-famille des *Orthocoronavirinae*. Selon le 10ème rapport du Comité international de taxonomie des virus (ICTV), l'*Orthocoronavirinae* est composé de quatre genres : Alphacoronavirus (alpha-CoV), Betacoronavirus (beta-CoV), Gammacoronavirus (gamma-CoV) et Deltacoronavirus (delta-CoV) [5].

Les alphacoronavirus et les betacoronavirus infectent seulement les mammifères. Les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent les oiseaux, mais certains d'entre eux peuvent également infecter les mammifères. Les alphacoronavirus et betacoronavirus causent généralement des maladies respiratoires chez l'homme et une gastro-entérite chez les animaux [5].

Parmi tous les coronavirus identifiés à ce jour, sept ont la capacité d'infecter les humains, y compris HCoV-229E, HCoV-NL63 appartenant à alphacoronavirus ainsi que HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, et le nouveau coronavirus (2019-nCoV), qui sont connus pour être des beta-coronavirus. (Figure 1) [6,7].

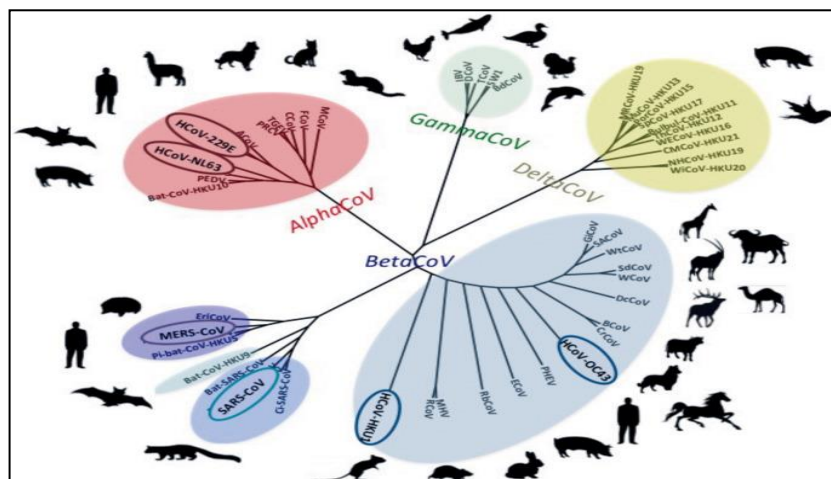


Figure 1 : Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV) basé sur les séquences nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) (6)

Les deux virus hautement pathogènes sont le SARS-CoV et le MERS-CoV responsable de complication respiratoire sévère chez l'homme et les quatre autres coronavirus humains (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 et HKU1) n'induisent que des maladies respiratoires supérieures légères chez les hôtes immunocompétents, bien que certains peuvent provoquer des infections graves chez les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées [7].

Les animaux domestiques peuvent jouer un rôle important en tant qu'hôtes intermédiaires activant le virus pour le transmettre aux humains. Une nouvelle souche de coronavirus Rhinolophus chauve-souris HKU2, nommé SADS-CoV est responsable du syndrome de diarrhée aiguë porcine (SADS) chez les porcelets ; à présent aucune preuve d'infection n'a été signalée chez l'homme [7].

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV) [8]. L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : le Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale [9].

2. Structure et génome du SARS-CoV-2

1. structure de virus

La particule virale du SARS-CoV-2 a une forme ronde avec une taille moyenne de 75 nm, variant selon les données 67 nm selon Varga et al [10], variant entre 60 et 140 nm rapportent Zhu et al (1), montrant une accumulation de taches inégales sur la surface et une projection d'enveloppe se terminant par un rond «péplomérique» [11]. La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface : la protéine Spike (S) (la protéine S s'assemble en trimère sa la surface des virions et joue un rôle-clé dans l'entrée du virus dans sa cellule-cible. Elle est constituée de deux domaines, le domaine S1 responsable de la liaison du virus a son récepteur et le domaine S2 responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec une membrane cellulaire), protéine d'enveloppe (E) ainsi que de membrane (M) (les protéines M et E sont impliquées dans assemblage virale et la sécrétion.) et l'Hémagglutinine estérase (HE) pour certains coronavirus [12,13] (Figure 6).

Le génome est constitué d'un brin d'ARN de sens positif qui interagit avec la nucléoprotéine de capsid (N) pour former la nucléocapside hélicoïdale [12].

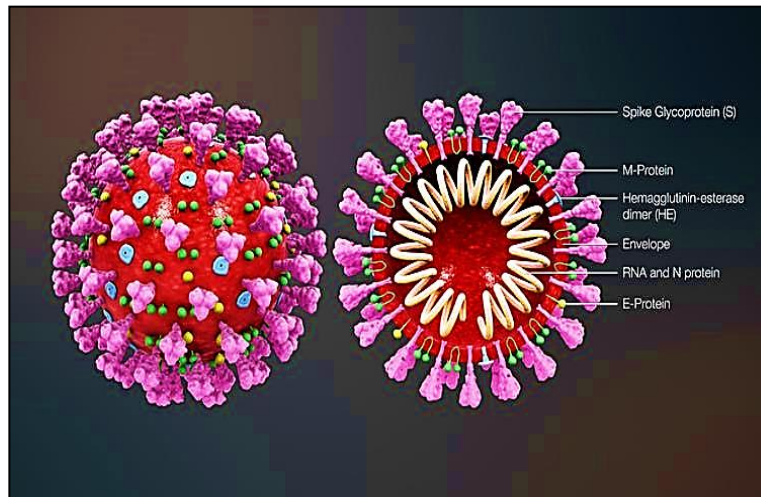


Figure 2 : Illustration en 3D du virion de coronavirus créée par Wikimedia Commons [18]

2. structure de génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kilobase connecté à une nucléoprotéine entourée d'une protéine matricielle à base de capsid (Figure 1). Le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV (Figure 3) [5].

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapsid (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte [15].

L'étude de Wu *et al.* a montré une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S [16]. Zhang *et al.* ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral [17]. L'étude de Tang *et al.* a analysé 103 génomes de patients infectés par le COVID-19 et a permis d'identifier deux souches de Sars-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse [18].

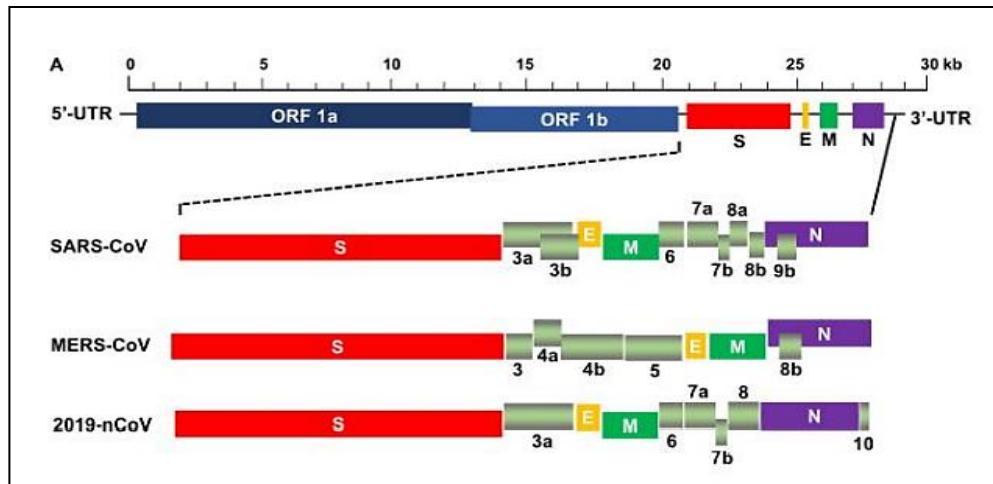


Figure 3 : Structure schématique du SARS-CoV, du MERS-CoV et du 2019-nCoV [23].

(A) Diagramme schématique de l'organisation génomique du SARS-CoV, du MERS-CoV et 2019-nCoV. Les régions génomiques ou cadres de lecture ouverts (ORF) sont comparées. Protéines structurales, dont le Spike (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et de nucléocapside (N), ainsi que des protéines non structurales traduites à partir d'ORF 1a et d'ORF 1b et des protéines accessoires, y compris 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b et 9b (pour le SARS-CoV), 3, 4a, 4b, 5 et 8b (pour MERS-CoV) et 3a, 6, 7a, 7b, 8 et 10 (pour 2019-nCoV) sont indiqués. 5'-UTR ET 3'-UTR: Regions non traduites.

3. Origine du SARS-CoV-2

L'origine du SARS-CoV-2 fait l'objet de controverses. Les études bioinformatiques ont révélé qu'il possède une identité de 96,2 % avec un génome de CoV (souche RaTG13) qui a été reconstruit à partir d'échantillons de fèces et de prélèvements anaux d'une chauve-souris (*Rhinolophus affinis*) effectués en 2013, mais dont la séquence a été publiée début février 2020 [20]. Malheureusement, le lieu précis de récolte de ces échantillons n'est documenté ni dans l'article, ni dans les bases de données de séquences. Nous avons constaté que cette séquence correspond exactement à un fragment de 370 nucléotides (KP876546, seule partie de ce génome publiée en 2016), qui code pour un domaine de la polymérase BtCoV/4991,

séquencé à partir d'isolats collectés dans un puits de mine de la province du Yunnan suite au décès de trois mineurs d'une pneumonie atypique [21].

Plus récemment, un méta génome (RmYN02) a été assemblé à partir d'échantillons issus des fèces de 11 chauves-souris de l'espèce *Rhinolophus malayanus*, collectés en 2019 dans la province du Yunnan. La séquence de RmYN02 présente 97,2 % d'identité avec les deux premiers tiers du génome de SARS-CoV-2 (correspondant à l'ORF1ab). Il diverge néanmoins assez fortement sur le tiers restant, en particulier au niveau de la séquence codant pour la protéine S1 et de l'ORF 8 [22].

4. Physiopathologie

1. Mode de transmission

La transmission du SARS-CoV-2 peut survenir par contact direct, indirect ou étroit avec des personnes infectées par des sécrétions infectées comme la salive et les sécrétions respiratoires ou leurs gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsque ces personnes toussent, éternuent, ou parlent. La transmission inter humaine respiratoire peut avoir lieu lorsqu'une personne est en contact étroit (à moins d'un mètre) avec une personne qui présente des symptômes respiratoires (p. ex. toux ou éternuements) ou qui parle ; dans ces circonstances, les gouttelettes chargées de virus peuvent atteindre la bouche, le nez ou les yeux d'une personne susceptible et peuvent entraîner une infection [23].

2. Réplication et Pathogénèse

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-

unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptadrepeat 1 (HR1) [24] et HR2 [25]. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.

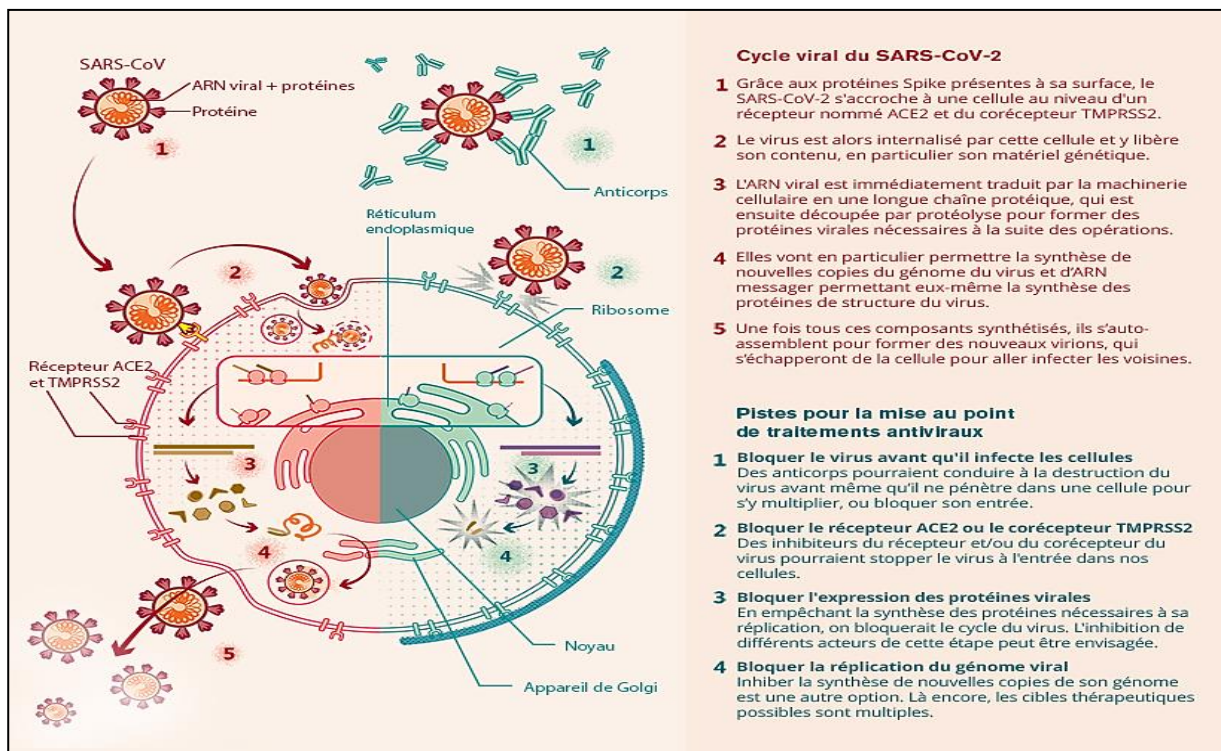


FIGURE 4 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude
©Inserm/Camille Henry [30]

5. Comment notre organisme réagit-il à cette infection

L'infection déclenche rapidement la production de molécules impliquées dans l'inflammation, un moyen naturel de lutte contre les infections : des **cytokines** (IL-6, IL-8, IL-10...) et d'autres médiateurs. Ces molécules exercent une action antivirale locale et attirent des cellules immunitaires capables d'éliminer les cellules infectées (monocytes, macrophages, lymphocytes T). Si cette réponse initiale est inefficace, la production des cytokines devient

anormale et engendre un phénomène hyper inflammatoire : cet évènement, appelé orage-cytokinique, survient souvent autour du 8e jour suivant le début des symptômes. Il induit une réponse immunitaire incontrôlée dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposer une admission en réanimation [26].

6. Contagiosité et période d'incubation

Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux s'évalue par un indicateur appelé R0 (ou taux de reproduction). R0 est le nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse peut infecter dans une population non immunisée contre un agent infectieux. Le taux R0 préliminaire du SARS-CoV-2 rapporté par l'OMS en janvier 2020 est estimé entre 1,4 - 2,5 [27]. Quant à la période d'incubation, elle est estimée à 14 jours avec une période moyenne de 5,2 jours [28,29]. Dans l'étude de Guan et al, une période moyenne de 3 jours, avec un extrême arrivant à 24 jours a été observée [30].

7. Les symptômes de la Covid 19

Les symptômes les plus courants sont les suivants : fièvre, toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes moins courants peuvent toucher certains patients : perte du goût et de l'odorat, congestion nasale, conjonctivite (yeux rouges), mal de gorge, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, différents types d'éruption cutanée, nausées ou vomissements, diarrhée, frissons ou vertiges. Les symptômes de la forme grave de covid-19 sont les suivants : essoufflement, perte d'appétit, état confusionnel, douleurs ou sensation d'oppression persistante dans la poitrine, température élevée (supérieure à 38° c) [31].

Toute personne, quel que soit son âge, qui présente de la fièvre et/ou une toux associée à des difficultés à respirer ou à un essoufflement, des douleurs ou une sensation d'oppression dans la poitrine, ou une perte d'élocution ou de mouvement, doit immédiatement consulter un médecin. Si possible, appelez d'abord votre prestataire de soins de santé, votre ligne d'assistance téléphonique ou votre établissement de santé, afin d'être dirigé vers la structure adéquate [31]. Le virus peut être transmis par des personnes infectées qui ne présentent aucun symptôme. Il est possible que ces personnes soit n'aient pas encore de symptômes (pré symptomatiques) soit ne présentent jamais de symptômes (asymptomatiques).

8. Les tests de dépistage

Il existe trois grands types de tests : les tests virologiques et les tests antigéniques, qui recherchent la présence du virus dans l'organisme à un instant donné, et les tests sérologiques, qui détectent les anticorps produits par l'organisme suite à l'infection par le SARS-CoV-2. Les premiers permettent d'établir si on est porteur du virus au moment du test, tandis que les seconds permettent de savoir si on a déjà été infecté par le virus, qu'on ait présenté des symptômes ou non. [26].

8.1 Les tests virologiques

Ils détectent le matériel génétique du virus grâce à une méthode qui permet d'amplifier des fragments du génome viral présent dans un prélèvement (RT-PCR).

Il existe deux types de tests virologiques :

- ceux réalisés à partir d'un prélèvement nasopharyngé de cellules de la muqueuse respiratoire ;
- ceux, plus récents, réalisés à partir d'un prélèvement salivaire.

Les premiers sont plus sensibles que les seconds et, de ce fait, les tests sur prélèvement nasopharyngé restent la méthode de référence. En moyenne, le virus est détectable dans les prélèvements nasopharyngés 2 ou 3 jours avant l'apparition des symptômes et 7 à 10 jours après environ. Il est donc peu utile de réaliser un test passé ce délai. Par ailleurs, certaines personnes conservent des traces de matériel génétique du virus au niveau de l'épithélium respiratoire une fois la maladie terminée. Il est donc possible qu'un test soit positif une à deux semaines suivant la fin des symptômes, alors que l'individu n'est plus contagieux.

Les tests sur prélèvement salivaire peuvent être indiqués lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible. Ils sont également intéressants dans le cadre d'un dépistage répété et ciblé à large échelle, par exemple dans les établissements d'enseignement, de santé ou dans les Ehpad [26].

8.2 Les tests antigéniques

Ils détectent une des protéines du virus (généralement la protéine de nucléocapside N) dans un prélèvement nasopharyngé ou nasal, simplement mélangé à un réactif. La mise en œuvre du test est semblable à celle des tests de grossesse : quelques gouttes du mélange sont déposées sur une bandelette qui change de couleur en fonction de la présence ou de l'absence du virus dans le prélèvement. Le résultat est connu en moins d'une heure. Le principal avantage de ces tests est d'être plus simple et rapide à conduire que les tests virologiques de référence (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé). Ils sont cependant moins sensibles et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire. Ces tests peuvent désormais être réalisés à la maison, à partir d'un auto-prélèvement nasal. Ces autotests s'adressent principalement à des personnes asymptomatiques de plus de 15 ans, dans le cadre d'une utilisation "restreinte à la sphère privée", en particulier avant une rencontre familiale ou amicale. Toutefois, en l'absence de symptôme, la sensibilité de cette méthode n'est que de l'ordre de 50 à 60% : un autotest négatif ne doit donc pas conduire à s'affranchir des gestes barrières [26].

8.3 Les tests sérologiques

Ils détectent des anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2, à partir d'un échantillon de sang. Ces tests sont réalisés en laboratoire. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont disponibles en pharmacie de ville : ils reposent sur le même principe, sont plus faciles à réaliser, mais moins sensibles. Leur résultat nécessite une confirmation par un test sérologique en laboratoire. Lorsqu'un test sérologique est positif, la présence d'anticorps indique qu'on a été infecté par le SARS-CoV-2, mais cela ne permet pas de savoir si on est contagieux, ni si les anticorps détectés nous confèrent une immunité contre une nouvelle infection [26].

9. Traitements

Le risque des symptômes atypiques est représenté chez les personnes âgées de plus de 65 ans, [32]. Les médecins coordinateurs ont pu traiter les résidents par l'association Hydroxychloroquine (HCQ, plaquenil) Azithromycine (AZT, Zithromax) [32,33].

Le Plaquenil était réservé aux traitements des maladies rhumatismales chroniques, mais après la découverte de l'efficacité de ce dernier, Le Ministère de la santé, suite aux recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) avait rappelé

que l'HCQ ne doit être prescrit que par les médecins des établissements de santé et qu'il soit retiré des pharmaciens d'officines de ville [34].

10. Signes biologiques

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [35].

Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L). Le bilan biochimique révèle une hypo albuminémie, hyper ferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines. Au bilan de crase, le TP est diminué du TP (94 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %), pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [36]. La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques [37]. La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aigue). L'hyperémie est associée à un pronostic péjoratif.

Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) [37].

Les patients présentant un syndrome respiratoire aigu présentent les signes suivants :

- augmentation des D-dimères $> 1 \mu\text{g/ml}$ et une baisse de TP ;
- augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes.
- hyper bilirubinémie totale, hypo albuminémie, élévation de l'urée et des LDH [36,37]
- Élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- α (MIP -1 α) et TNF- α [37].

11. Situation épidémiologique

11.1 Prévalence mondiale

Depuis le bulletin épidémiologique hebdomadaire publié le 5 octobre, plus de 2,2 millions de nouveaux cas et 39 000 décès ont été signalés dans les six régions de l'OMS. Il s'agit du plus grand nombre de cas signalés en une seule semaine. [38]. Les pays qui ont signalé le plus grand nombre de cas au cours des 7 jours sont l'Inde, les États-Unis d'Amérique, le Brésil, le Royaume-Uni et la France [38].

11.1.1 Région africaine

Bien que la Région ait connu une baisse lente mais continue des nouveaux cas signalés depuis la mi-juillet, 11% de cas supplémentaires ont été signalés au cours des 7 jours, atteignant un total de plus de 1200000 cas. Les chiffres actuels dans la région représentent 1% des cas confirmés de COVID-19 et 3% des décès signalés dans le monde. Bien qu'un plus grand nombre de pays signalent des augmentations, la tendance à l'augmentation des cas est tirée par l'Afrique du Sud et l'Éthiopie, qui continuent de signaler le plus grand nombre de nouveaux cas, suivies du Kenya, de l'Ouganda et de l'Algérie. (Figure 5) [38].

11.1.2 Région des Amériques

La Région des Amériques a signalé plus de 800 000 nouveaux cas au cours d'une semaine, une augmentation de 6% du nombre de nouveaux cas. Les États-Unis d'Amérique, le Brésil, l'Argentine, le Mexique et la Colombie ont enregistré le plus grand nombre de cas nouvellement signalés. La région continue également de représenter une majorité de tous les décès signalés dans le monde. (Figure 6) [38].

11.1.3 Région de la Méditerranée orientale

Dans la région de la Méditerranée orientale, le nombre hebdomadaire de nouveaux cas et de décès a augmenté respectivement de 10% et 13%. La République islamique d'Iran est le pays le plus touché de la région, représentant 20% de tous les nouveaux cas signalés. (Figure7) [38].

11.1.4 Région européenne

La Région a enregistré l'incidence hebdomadaire la plus élevée de cas de COVID-19 depuis le début de la pandémie avec près de 700 000 nouveaux cas signalés. L'incidence hebdomadaire des cas et des décès a augmenté respectivement de 34% et 16% dans les 7 jours. La Région est la deuxième plus active, contribuant à près d'un tiers ($n = 694\,275$, 31%) des nouveaux cas hebdomadaires signalés dans le monde. Le Royaume-Uni, la France, la Fédération de Russie et l'Espagne représentent plus de la moitié de tous les nouveaux cas signalés. (Figure 8) [38].

11.1.5 Région Asie du Sud-Est

Les pays signalant le plus grand nombre de nouveaux cas dans la région de l'Asie du Sud-Est restent l'Inde, l'Indonésie et le Népal, tandis que le Sri Lanka et le Bhoutan affichent la plus forte augmentation de la proportion de nouveaux cas au cours de la semaine, reste néanmoins parmi les plus actives, représentant 25% des cas et 20% des décès nouvellement signalés dans le monde. (figure9) [38].

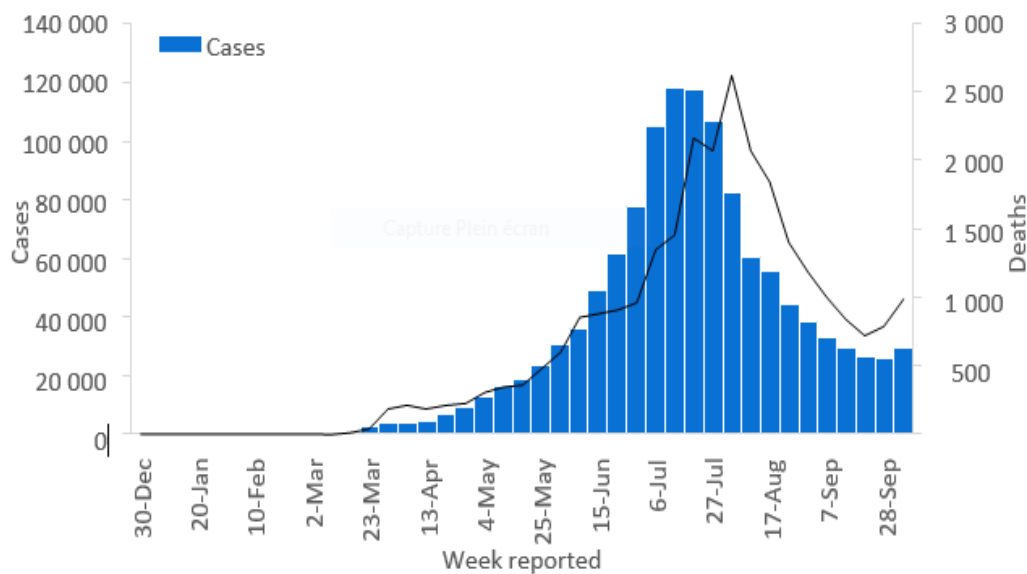


Figure 5 : Prévalence de la Covid-19 dans la région Africaine [38]

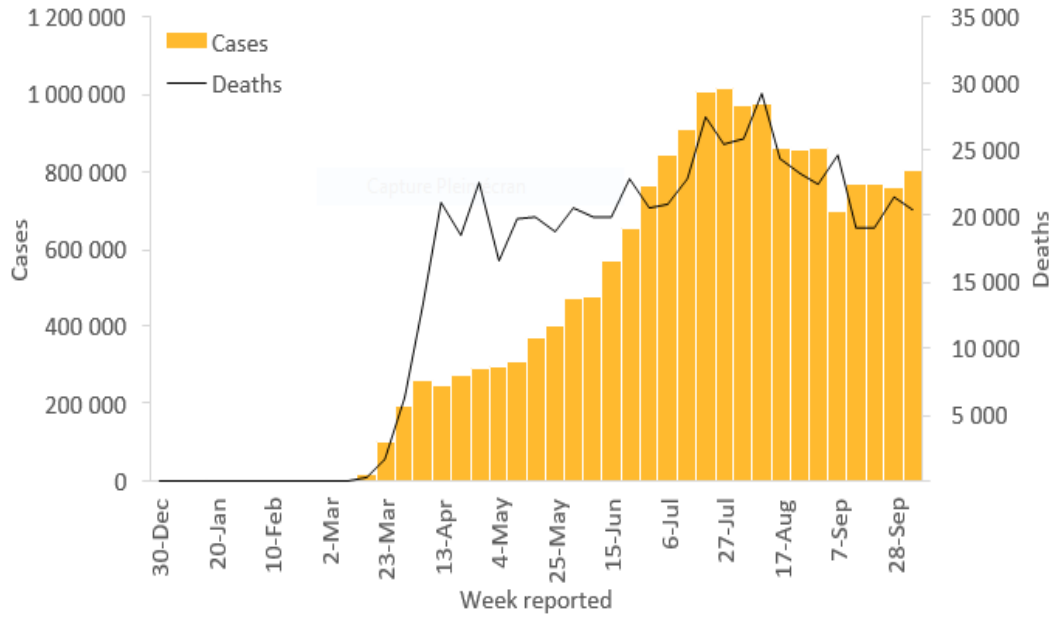


Figure 6 : Prévalence de la Covid-19 dans la région Américaine [38]

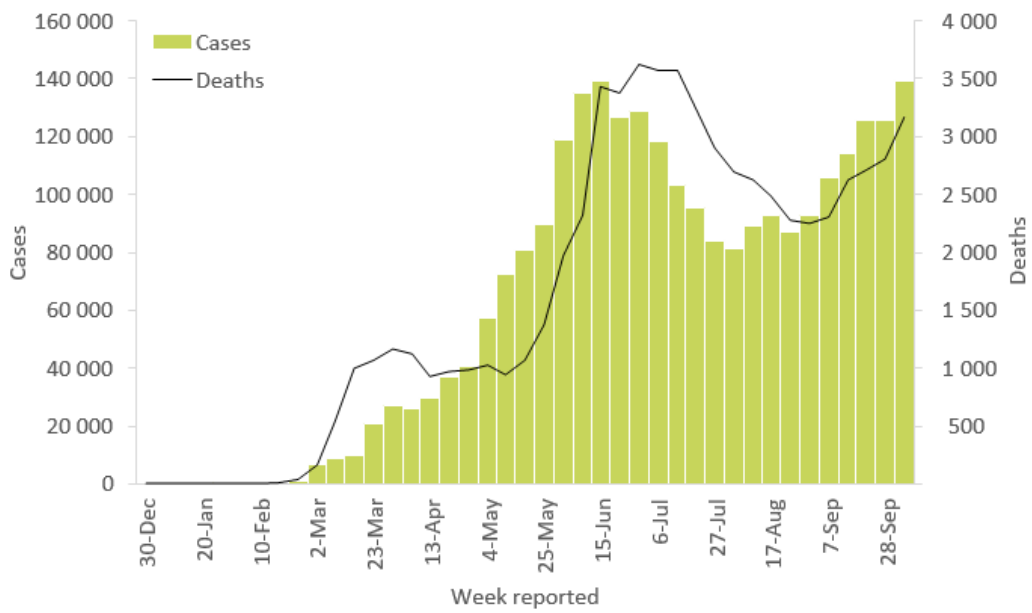
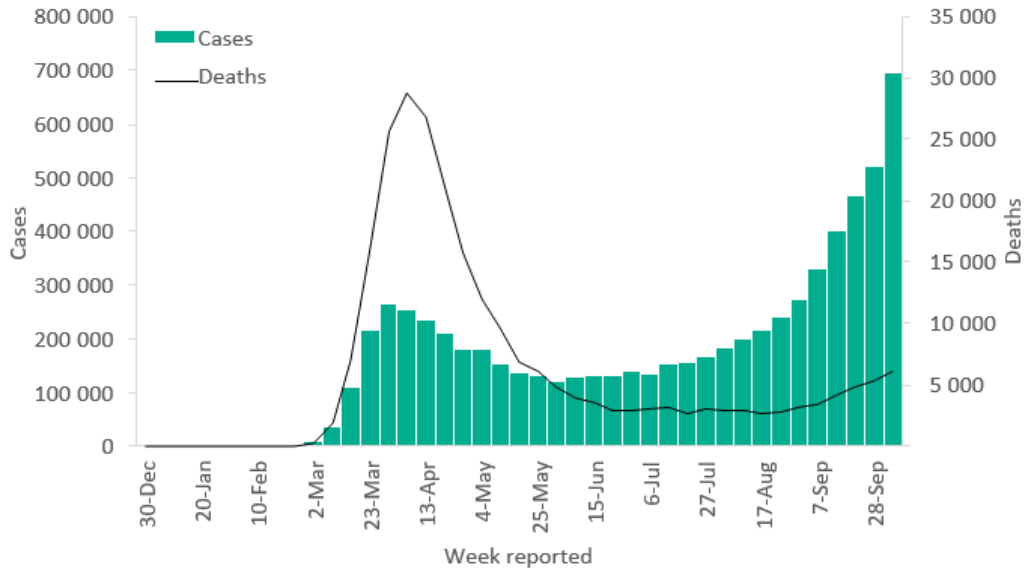
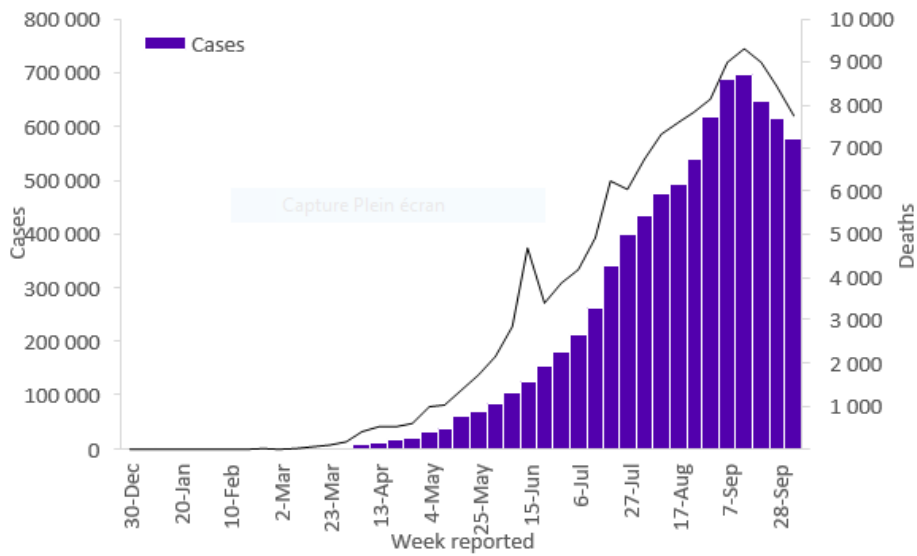


Figure 7 : Prévalence de la Covid-19 dans Région de la Méditerranée orientale [38]



**See data, table and figure notes

Figure 8 : Prévalence de la Covid-19 dans la région Européenne [38]



**See data, table and figure notes

Figure 9 : Prévalence de la Covid-19 dans la région Asie du Sud-Est [38]

1. Prévalence en Algérie

En Algérie, le SARS-CoV-2 se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2. À partir du 1^{er} mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida [39], seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France [39]. Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes. Des cas de Covid-19 sont ensuite détectés, il y avait 1 446 décès et 41 858 cas confirmés en Algérie au 24 août [40]. Le 17 mars, les autorités algériennes ont pris de nouvelles mesures pour contenir la propagation de l'épidémie, il s'agit de mettre à l'arrêt les avions et les bateaux depuis et vers l'Algérie [41], laissant des milliers de touristes et d'expatriés désireux de rentrer au pays, bloqués à l'étranger [42]. Le gouvernement décide donc de lancer des vols exceptionnels destinés à rapatrier les ressortissants algériens [43]. Selon le ministère des Affaires étrangères, une première séquence, organisée entre mars et juin 2020, a permis le rapatriement de 13 841 personnes et une seconde opération, commencée le 20 juillet doit permettre le rapatriement de 9 000 personnes [44].

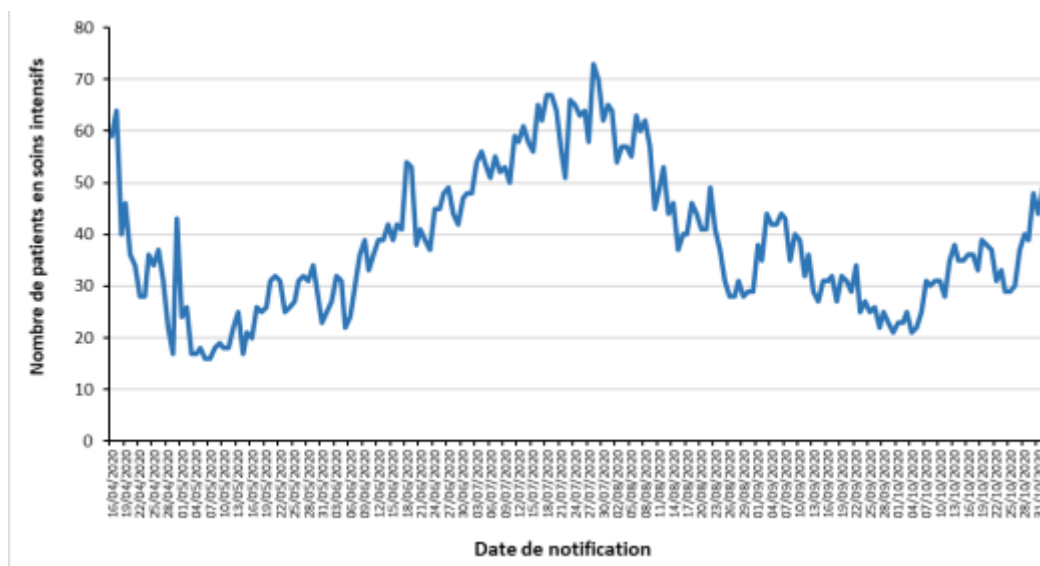


Figure 10 : Évolution du nombre de cas de COVID-19 en soins intensifs du 18 avril au 02 novembre 2020 en Algérie. [86]

Chapitre 2

COVID-19 et HTA

1. Définition de l'HTA

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) \geq 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) \geq 90 mmHg. [45]. Elle est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins

Son incidence augmente avec l'âge : elle concernerait ainsi moins de 10% des 18-34 ans contre plus de 65 % après 65 ans

L'HTA étant le plus souvent silencieuse (sans symptôme), de nombreuses personnes ignorent qu'elles sont touchées [46].

La pression artérielle résulte de la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle constitue le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et un facteur de risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire, avec une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire quel que soit l'âge [47].

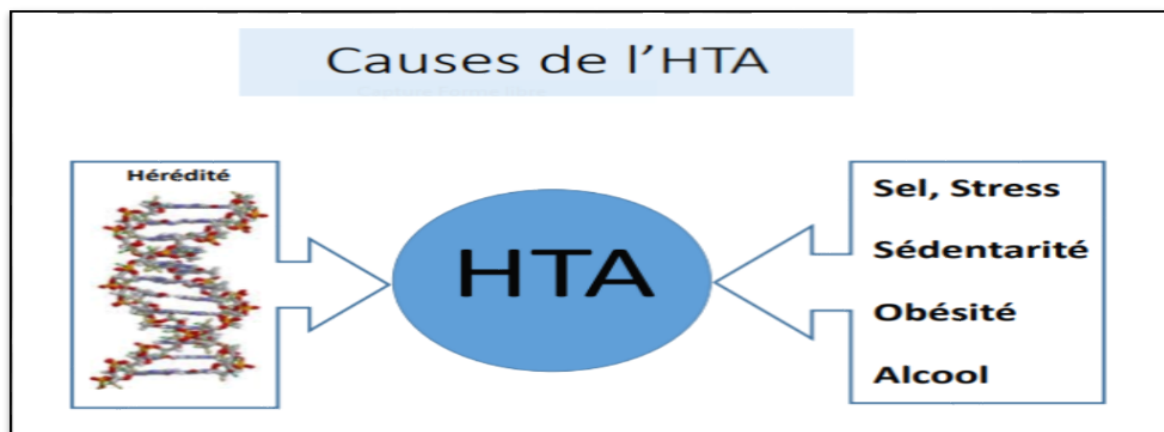


Figure 11 : représente les causes d'HTA [47]

2. Les facteurs de risques de l'hypertension

- Les facteurs de risque modifiables incluent une alimentation déséquilibrée (consommation trop forte de sel ou de matières grasses saturées et d'acides gras trans, et trop faible de fruits et de légumes), la sédentarité, la consommation de tabac et d'alcool et le surpoids ou l'obésité.
- Les facteurs de risque non modifiables comprennent les antécédents familiaux d'hypertension, le vieillissement (personnes âgées de plus de 65 ans) et la coexistence D'autres pathologies telles que le diabète ou une maladie rénale [48].

3. Les complications

L'hypertension peut avoir de nombreuses complications, et notamment endommager gravement le cœur. Une pression trop élevée peut entraîner une perte d'élasticité des artères, ce qui réduit le flux de sang et d'oxygène que reçoit le cœur. L'élévation de la pression et la réduction du flux sanguin peuvent causer :

- Des douleurs thoraciques
- Un infarctus du myocarde,
- Une insuffisance cardiaque
- Un trouble du rythme cardiaque [48].

4. Les signes de L'HTA

En général, rien n'a signalé comme symptôme susceptible d'alerter le patient d'une HTA. C'est fréquemment une découverte d'examen médical effectué à titre de routine. Parfois, certains signes peuvent indiquer des troubles en tension artérielle :

- Des **maux** de tête : le matin sur le sommet ou derrière la tête.
- Des étourdissements
- Des **troubles** visuels : mouches volantes, brouillard devant les yeux...
- Une fatigue
- Des saignements de nez
- Des hémorragies conjonctivales
- Des crampes musculaires [49].

5. Une stratégie thérapeutique bien encadrée

Le traitement antihypertenseur vise à ramener les chiffres tensionnels sous les valeurs normales afin de réduire au maximum le risque de complication à long terme.

La première action de prise en charge ne passe pas par la prescription de médicaments, mais par des mesures hygiéno-diététiques :

- réduction du poids en cas de surcharge pondérale

- pratique d'une activité physique régulière adaptée à l'état de santé
- réduction de la consommation en sel (moins de 6 g/jour)
- réduction de la consommation d'alcool (moins de 3 verres par jour pour les hommes et moins de 2 pour les femmes)
- alimentation riche en légumes et en fruits et pauvre en graisses d'origine animale
- arrêt du tabac [46].

Il existe cinq classes thérapeutiques qui, grâce à leur mécanisme d'action spécifique, possèdent des propriétés anti hypertensives :

- les diurétiques thiazidiques, qui favorisent l'élimination de l'eau et du sel par les reins
- les inhibiteurs calciques, qui favorisent la vasodilatation en bloquant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires des artères
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), qui contrent à différents niveaux le système rénine-angiotensine, une cascade de régulation locale de la pression artérielle et de l'équilibre en eau et en sodium
- les bêtabloquants, qui diminuent la fréquence cardiaque
- les antihypertenseurs d'action centrale, qui régulent la tension artérielle au niveau cérébral [46].

6. HTA et COVID

Le sévère acute respiratory syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2), et l'hypertension artérielle (HTA) et ces complications cardiovasculaires. En effet, sur le plan épidémiologique, l'HTA et les maladies cardiovasculaires sont surreprésentées dans la population des patients hospitalisés en soins intensifs et décédés du COVID-19.

Sur le plan physiopathologique, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes se fait via son association avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) membranaire impliquée dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) [50].

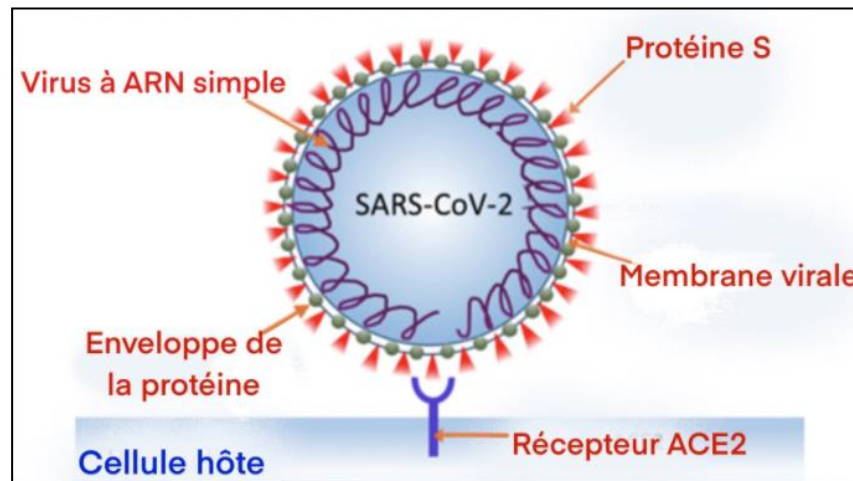


Figure 12 : Récepteur ACE2 au niveau de la cellule hôte [50]

Ces récepteurs seraient surexprimés, c'est-à-dire présents en plus grande quantité, chez les patients souffrant d'hypertension artérielle et prenant comme traitement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) [51].

L'hypothèse d'une augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire par la prise des deux médicaments a provoqué une défiance vis-à-vis de ces classes d'antihypertenseur, accusées de favoriser les infections au SARS-CoV-2 [50].

6.1 Système rénine-angiotensine-aldostérone

- Dans ce système, l'angiotensine contrôle les résistances artériolaires et l'aldostérone le volume sanguin circulant.
- Les barorécepteurs, situés dans l'artériole afférente glomérulaire, réagissent à une baisse de pression, et des chémorécepteurs, situés dans la macula, réagissent à la concentration de sodium dans l'urine tubulaire distale ; ces récepteurs contrôlent la sécrétion de rénine.
- La rénine agit sur l'angiotensinogène (substrat plasmatique élaboré par le foie) pour libérer l'angiotensine I qui, grâce à un enzyme de conversion se transforme en angiotensine II : puissant vasoconstricteur artériolaire. L'angiotensine II potentialise

l'action du sympathique et la sécrétion d'adrénaline, enfin, elle stimule la sécrétion d'aldostérone.

- Expérimentalement, l'ischémie rénale entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine, et une hypertension artérielle.
- Chez l'homme, l'hypertension réno-vasculaire par sténose de l'artère rénale, s'accompagne d'une hypersécrétion de rénine.

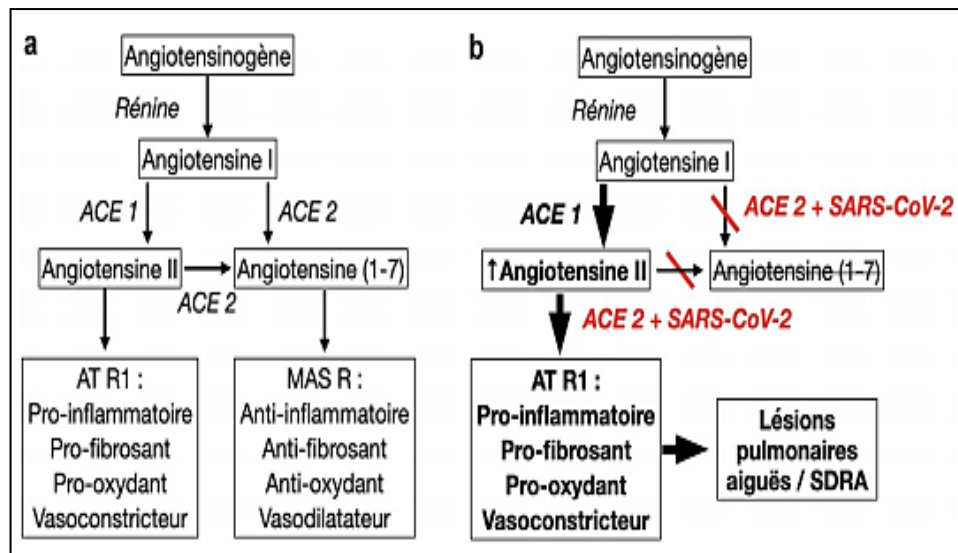


Figure 13 : Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ET effet du SARS-COV-2 sur le système Rénine-angiotensine [50]

L'HTA n'est pas la seule comorbidité fortement représentée dans les formes sévères de COVID-19, ces formes s'associent fréquemment au diabète, aux maladies cardiaques et neuro vasculaires, à la bronchopathie chronique obstructive et à l'obésité dans les études observationnelles et séries de cas [50].

Si la manifestation caractéristique des formes mortelles de COVID-19 est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), il existe une relation étroite entre COVID-19 et atteinte myocardique attestée par la fréquence des complications cardiaques rencontrées en pratique : syndrome coronarien aigu athéro-thrombotique (infarctus du myocarde de type 1) ou non (infarctus du myocarde de type 2, myocardite, cardiopathie de stress), insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire [50].

À ce jour, des études observationnelles impliquant des patients hospitalisés pour COVID-19 qui rapportent l'association des inhibiteurs du RAAS et de la gravité ou de la mort du COVID-19 ont donné des résultats contradictoires. Certaines études rapportent des

associations potentiellement nocives d'exposition aux IEC ou aux ARA avec un risque accru de gravité dans le COVID-19, 11 et d'autres n'ont pas réussi à confirmer ces résultats d'association [51].

6.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et ACE2 dans le COVID-19

- Les IEC, inhibant l'ACE mais pas l'ACE2, et les ARA2, bloquant spécifiquement l'AT1, pourraient stimuler l'expression et/ou l'activité de l'ACE2 transmembranaire, d'où l'hypothèse selon laquelle ces bloqueurs du SRAA rendraient les patients hypertendus traité par IEC ou ARA2 plus à risque d'infection et de formes graves de COVID-19
- D'autres mécanismes physiopathologiques sont plutôt en faveur d'un effet bénéfique des IEC et ARA2 en cas d'infection au SARS-CoV-2 :

L'augmentation de l'expression de l'ACE2 transmembranaire par les IEC et ARA2, notamment au niveau des cellules épithéliales pulmonaires de type 2 humaine, n'est pas certain, les résultats étant disparates selon l'organe et l'espèce concernée.

La liaison ACE2 membranaire et SARS-CoV-2 seule est insuffisante pour permettre l'invasion intracellulaire du SARS-CoV-2

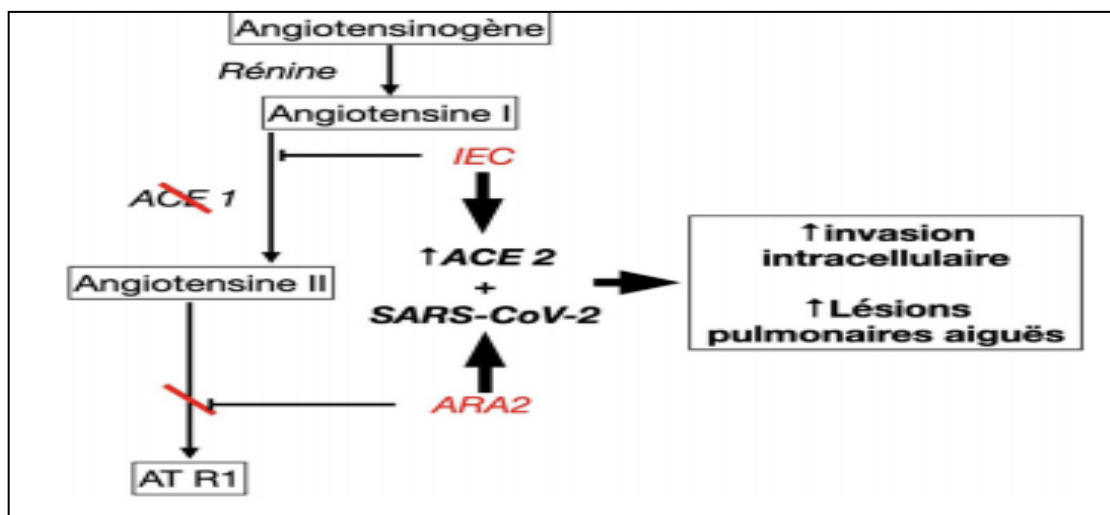


Figure 14 : Potentiels effets délétères des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 [50]

- La pénétration dans la cellule hôte nécessite, en plus de cette association, le clivage par une sérine protéase TMPRSS2 de la protéine S du virus. Or, l'augmentation potentielle de l'expression de l'ACE2 membranaire liée au IEC et ARA2 n'implique pas nécessairement l'augmentation de l'expression de la TMPRSS2.
- le SRAA et la voie de l'ATR1 seraient spontanément suractivés chez les patients hypertendus, les plaçant d'emblée à plus haut risque de complications pulmonaires lorsqu'exposés au SARS-COV-2.
- Dans ce cas, les IEC et ARA2, en bloquant respectivement la transformation de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, ou en prévenant la liaison entre l'angiotensine 2 et le récepteur AT1, diminueraient l'activation de la voie de signalisation de l'ATR1 et diminueraient le risque de SDRA.
- La possible augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire induite par les IEC et les ARA2 serait alors bénéfique, favorisant la voie de signalisation protectrice du récepteur MAS
- les formes circulantes d'ACE2 pourraient jouer un rôle de neutralisation du SARS-CoV-2 circulant
- L'effet de l'interaction entre les IEC/ARA2 et l'ACE2 dans le COVID-19 est donc relativement complexe et à double tranchant :
 - *soit délétère en favorisant l'invasion cellulaire, la réplication virale et l'activation de la voie de l'ATR1,
 - * soit protecteur en favorisant la voie de l'angiotensine 1-9 et 1-7 et l'activation de la voie du récepteur MAS.
- Une mortalité plus élevée chez les patients hypertendus sous IEC ou ARA2 atteints de COVID-19 ont été rapportées. Les auteurs respectifs ont toutefois pris soins de ne pas conclure à une relation causale entre IEC/ARA2 et mortalité, et ont plutôt attribué ces résultats aux pathologies cardiovasculaires sous-jacentes qui justifient l'utilisation de ces classes pharmacologiques [51]
- Les IEC et les ARA2 ne sont pas les seuls antihypertenseurs à avoir une interaction avec le SRAA. Si les inhibiteurs calciques ont un effet neutre sur ce système, les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse et les anti-aldostérones, en favorisant les pertes urinaires de sodium, favorisent la production d'angiotensine 2, qui en association avec la down-régulation de l'ACE2 membranaire liée au SARS-CoV-2,

peut laisser supposer une sur-activation des effets pro-inflammatoires délétères de la voie de l'ATR1.

L'étude « COVID-19 et hypertension » (COVHYP) avait pour but, d'une part d'analyser rétrospectivement les éventuelles associations entre l'hypertension artérielle, les traitements antihypertenseurs, essentiellement IEC et ARA2 et le risque de COVID-19, et d'autre part d'étudier prospectivement les liens entre les inhibiteurs du SRAA et la sévérité de la pneumopathie de la COVID-19 [52].

7. Description de l'étude COVHYP

L'étude COVID-19 et hypertension (COVHYP) a été planifiée prospectivement en mars 2020, au début de l'épidémie de COVID19 dans la région d'Ile de France. Elle comportait deux phases, une phase rétrospective destinée à analyser les liens entre l'infection pulmonaire à SARS-Cov-2 et un antécédent d'hypertension artérielle et un traitement par IEC ou ARA2, par la comparaison de deux séries de patients atteints ou non de la COVID-19, et une partie prospective récoltant les données de suivi des patients COVID19 et destinée à analyser les liens entre la sévérité de l'atteinte liée au COVID-19, l'hypertension et les traitements du SRAA

Tous les patients consécutifs consultant au service d'accueil des urgences du Centre Hospitalier de Versailles (CHV) entre le 10 mars et le 15 avril 2020 pour suspicion de COVID-19 et dont l'état clinique a nécessité l'hospitalisation dans une unité de court séjour (24–72 h) dite "Pré COVID-19" ont été évalués pour inclusion dans l'étude. Les 3 unités « Pré COVID » mises en place dans les services d'urgence, de cardiologie et de diabétologie avaient pour objectif d'admettre les patients suspects de COVID-19 nécessitant, une prise en charge hospitalière en attendant le résultat de la recherche d'ARN viral dans le prélèvement naso-pharyngé et leur orientation [52].

Vers :

- Soit un service dédié au COVID-19,
- Soit une unité d'hospitalisation « non-COVID »,
- Soit un retour à domicile

La confirmation de la présence du SARS-Cov-2 était définie comme un résultat positif de RT-PCR dans les sécrétions nasopharyngées ou pulmonaires, en accord avec le Centre National de Référence des virus respiratoires et les recommandations de l'OMS [53].

Deux groupes de patients, avec ou sans COVID-19 ont été définis en fonction des résultats de la RT-PCR pour le SARS-CoV-2, l'imagerie pulmonaire et la présentation clinique et biologique

Les données cliniques, radiologiques et biologiques ont été enregistrées à partir du dossier médical. Les données enregistrées ont été les suivantes : âge, sexe, symptômes initiaux, délai entre les premiers symptômes évocateurs de COVID-19 et l'admission, résultats de la radiographie ou du scanner thoracique, résultats de la ou des RT-PCR, antécédents d'hypertension, traitement au long cours pour l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou la cardiopathie ischémique, en particulier les inhibiteurs du SRAA (IEC, ARA2)

	Tous Patients	Forme grave de COVID-19		Valeur de P
	N= 433	Oui N= 136	Non N=297	
Âge	63,9 ± 17,1	70,5 ± 14,9	60,9 ± 17,2	< 0,001
Âge >= 65 ans	215 (49,6)	88 (64,7)	127 (42,7)	< 0,001
Âge >= 80 ans	93 (21,5)	44 (32,3)	49 (16,5)	< 0,001
Femmes (%)	174 (40,2)	54 (39,7)	120 (40,4)	0,89
Critères de sévérité				
Décès (%)	64 (14,8)	64 (14,8)	0 (0,0)	-
Réanimation ou USC (%)	73 (16,9)	73 (16,9)	0 (0,0)	-
Hospitalisation > 30 jours (%)	49 (11,3)	49 (11,3)	0 (0,0)	-
Symptômes initiaux				
Fièvre ou syndrome grippal (%)	431 (99,5)	134 (98,5)	297 (100,0)	0,10
Toux (%)	299 (69,1)	80 (58,8)	219 (73,7)	< 0,01
Dyspnée (%)	327 (75,5)	118 (86,8)	209 (70,4)	< 0,001
DI thoraciques/palpitations (%)	55 (12,7)	11 (8,1)	44 (14,8)	0,06
Symptômes ORL (%)	84 (19,4)	19 (14,0)	65 (21,9)	0,06
Symptômes digestifs (%)	123 (28,4)	31 (22,8)	92 (31,0)	0,08
Symptômes neurologiques (%)	77 (17,8)	24 (17,6)	53 (17,8)	0,96
SpO2 < 96 % (%)	378 (87,3)	130 (95,7)	248 (83,6)	< 0,001
Délai symptômes-admission (jours)				
Moyenne ± SD	7,6 ± 4,0	6,8 ± 3,8	7,9 ± 4,1	-
Médiane [quartiles]	7,0 [5,0-10,0]	7,0 [4,0-9,0]	7,0 [5,0-10,0]	-
Scanner thoracique				
Réalisé (%)	319 (73,7)	79 (58,1)	240 (80,8)	< 0,001
Diagnostic de COVID-19 (%)				
Certain ou très probable	283/319 (88,7)	68/79 (86,1)	215/240 (89,6)	0,42
Possible	24/319 (7,5)	6/79 (7,6)	18/240 (7,5)	
Pas de signe de COVID-19	12/319 (3,8)	5/79 (6,3)	7/240 (2,9)	
Extension des lésions suspectes de COVID-19 (%)				
< 10 %	54/307 (17,6)	7/74 (9,5)	47/233 (20,2)	< 0,001
10-24 %	130/307 (42,3)	23/74 (31,1)	107/233 (45,9)	
25-50 %	94/307 (30,6)	27/74 (36,5)	67/233 (28,8)	
> 50 %	29/307 (9,4)	17/74 (23,0)	12/233 (5,2)	

USC unité de soins continus. SpO2: saturation périphérique en oxygène; DI : douleur. Symptômes ORL : congestion nasale, rhinorrhée, agueusie, anosmie; nasal congestion, rhinorrhée, odynodysphagie. Symptômes digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit. Symptômes neurologiques : céphalée sévère, modification brutale du comportement, convulsions, troubles de conscience, syncope.

Figure 15 : Caractéristiques de base à l'admission et critères de formes graves de COVID-19 [52]

La Fig. 16 montre les courbes de survie en fonction d'un antécédent d'hypertension, d'un traitement antérieur antihypertenseur, d'un traitement antérieur par inhibiteur du SRAA et par ARA2, mais aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre les patients recevant ou non des inhibiteurs du SRAA

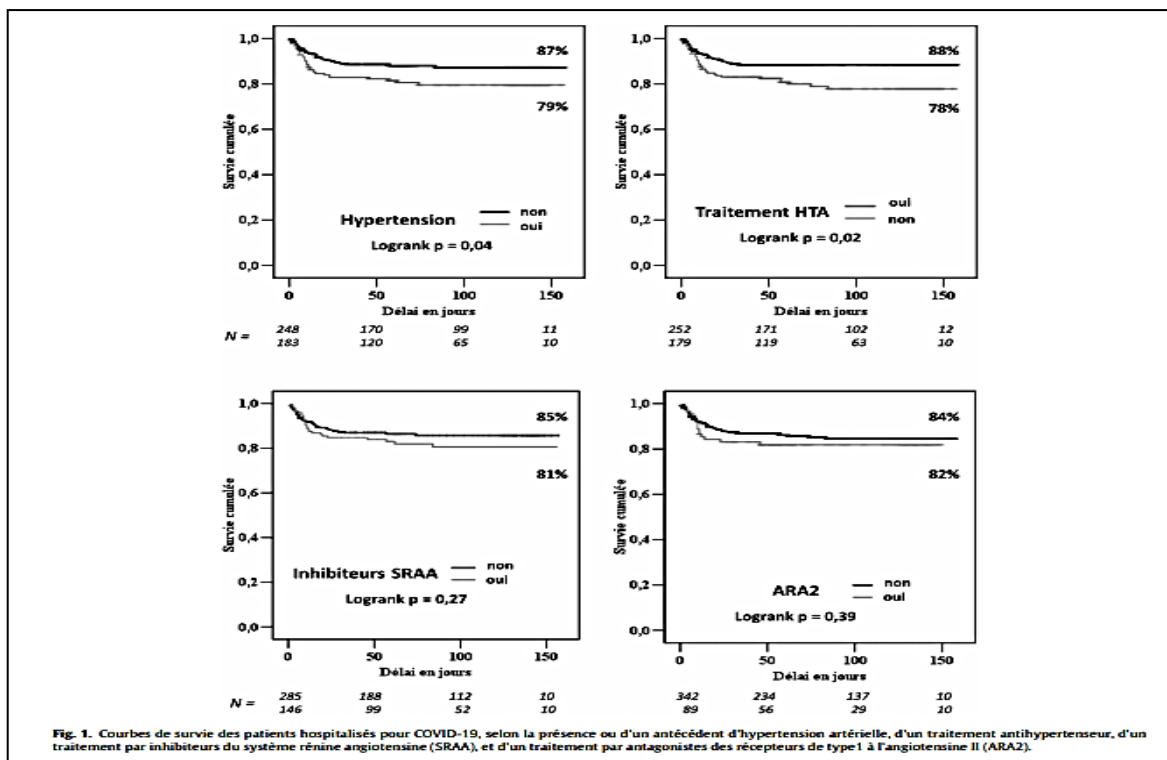


Figure 16 : courbes de survie des patients hospitalisés pour COVID-19 selon la présence ou d'un antécédent d'hypertension artérielle, d'un traitement antihypertenseur, d'un traitement par Inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRAA), et d'un traitement par antagonistes des récepteurs de type 1 à l'angiotensine 2 (ARA2). [52]

La figure 17 montre les fréquences des comorbidités dans les formes graves ou non de COVID-19. En analyse uni variée, un antécédent de diabète, d'hypothyroïdie, une hypertension artérielle et un traitement par inhibiteur du SRAA étaient significativement plus fréquents dans les formes graves, au contraire de l'asthme, plus rare chez les patients ayant une forme grave de COVID-19.

Cependant, l'association entre traitement par IEC ou ARA2 et formes graves de COVID-19 n'a pas été confirmée après ajustement sur l'âge, le sexe, et l'hypertension artérielle, ni les associations entre les inhibiteurs du SRAA et chaque critère secondaire constitutif du critère principal [54].

Les résultats de cette étude observationnelle prospective confirment que l'hypertension artérielle ou la prise d'un traitement antihypertenseur sont associées à la mortalité et aux formes graves chez les patients atteints de COVID-19 nécessitant une hospitalisation initiale. L'association observée avant ajustement entre les traitements par inhibiteurs du SRAA et la survenue de formes graves de COVID-19 ne reste pas significative après ajustement sur des Co variables telles que l'âge, le sexe et l'hypertension. Il n'y a donc pas d'argument, sur les données de cette étude, pour un rôle délétère des IEC ou ARA2 dans la pneumopathie COVID-19 nécessitant une hospitalisation initiale. À l'inverse, aucun rôle protecteur de la prise antérieure de ces traitements n'a pu être mis en évidence, que ce soit sur la mortalité, les séjours en réanimation [55].

	Tous patients N = 433	Forme grave de COVID-19		Valeur de P
		Oui N = 136	Non N = 297	
Hypertension (%)	184 (42,5)	75 (55,1)	109 (36,7)	<0,001
Cardiopathie chronique (%)	96 (22,2)	40 (29,4)	56 (18,9)	0,02
Insuffisance coronaire (%)	31 (7,1)	12 (8,8)	19 (6,4)	0,37
Myocardiopathie dilatée (%)	3 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	0,68
Myocardiopathie hypertrophique (%)	2 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,3)	0,53
Valvulopathie (%)	15 (3,4)	6 (4,4)	9 (3,0)	0,47
Troubles du rythme (%)	44 (10,2)	17 (12,5)	27 (9,8)	0,27
Insuffisance cardiaque congestive (%)	10 (2,3)	5 (3,7)	5 (1,7)	0,26
Inhibiteurs du SRAA et autres antihypertenseurs				
IEC	55 (12,7)	23 (16,9)	32 (10,8)	0,08
ARA2	90 (20,8)	34 (25,0)	56 (18,9)	0,15
IEC ou ARA2	145 (33,5)	57 (41,9)	88 (29,6)	0,02
Anti-aldostérone	5 (1,2)	2 (1,5)	3 (1,0)	0,50
Tous inhibiteurs du SRAA	148 (33,9)	58 (42,6)	89 (30,1)	<0,01
Autres antihypertenseurs ^a	33 (7,6)	15 (11,0)	18 (6,1)	0,07
Asthme (%)	37 (8,5)	4 (2,9)	33 (11,1)	<0,01
Maladie pulmonaire chroniques (%)	30 (6,9)	10 (7,4)	20 (6,7)	0,81
BPCO (%)	24 (5,5)	6 (4,4)	18 (6,1)	-
MPCR et autres (%)	6 (1,4)	4 (2,9)	2 (0,6)	-
Syndrome d'apnée du sommeil (%)	18 (4,2)	6 (4,4)	12 (4,0)	0,85
Diabète sucré	76 (17,6)	33 (24,3)	43 (14,5)	0,013
Type 1 (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	-
Type 2, oral traitement (%)	59 (13,6)	27 (19,9)	32 (10,8)	-
Type 2, insuline (%)	16 (3,7)	6 (4,4)	10 (3,4)	-
Obésité (IMC > 30 kg/m ²) (%)	57 (13,2)	23 (16,9)	34 (11,4)	0,12
Antécédent personnel de cancer (%)	62 (14,3)	25 (18,4)	37 (12,5)	0,11
Immunosuppression (%)	28 (6,5)	7 (5,1)	21 (7,1)	0,45
Allergie (%)	51 (11,8)	14 (10,3)	37 (12,5)	0,52
Hypothyroïdie (%)	43 (9,9)	21 (15,4)	22 (7,4)	<0,01

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II; SRAA : système rénine angiotensine aldostérone; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive; MPCR : maladie pulmonaire chronique restrictive; IMC indice de masse corporelle.

^a Autres antihypertenseurs : bêtabloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques, centraux.

Figure 17 : Association des comorbidités et des formes graves de COVID-19 [52]

Plusieurs études portant sur les relations entre traitements par IEC/ARA2 et la sévérité de la COVID-19 ou la mortalité ont déjà été publiées. Certaines étaient limitées aux patients hypertendus d'autres incluaient un ensemble de patients testés positifs pour la COVID-19. Toutes ces études montrent que l'hypertension est associée aux formes graves de COVID-19 et à une augmentation de la mortalité totale, ce qui induit un facteur de confusion pour identifier l'effet propre des IEC/ARA2

	N (%)		Modèle non ajusté		Modèle Ajusté ^b	
	Traitement par IEC/ARA2	Pas d'IEC/ARA2	Odds Ratio [IC 95 %]	Valeur de p	Odds Ratio [IC 95 %]	Valeur de p
Critère principal						
Forme grave de COVID-19 ^a	58/147 (39,5)	78/286 (27,3)	1,74 [1,14-2,64]	0,01	1,13 [0,59-2,15]	0,72
Critères secondaires						
Mortalité toutes causes	26/147 (17,7)	38/286 (13,3)	1,40 [0,82-2,41]	0,22	1,18 [0,51-2,72]	0,71
Séjour en réanimation	32/147 (21,8)	41/286 (14,3)	1,66 [1,00-2,77]	0,05	0,77 [0,34-1,73]	0,53
Hospitalisation > 30 jours	14/147 (16,3)	25/286 (8,7)	2,04 [1,12-3,71]	0,02	1,12 [0,46-71]	0,80

IEC : inhibiteur de l'enzyme conversion de l'angiotensine r; ARA2 : antagoniste des récepteurs de type 1 à l'angiotensine II ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^a Composite de décès, séjour en réanimation ou séjour hospitalier > 30 jours en soins aigus.

^b Ajustement sur âge, sexe, et hypertension artérielle.

Figure18 : risques relatifs de décès ou formes graves de COVID19 associées aux traitements inhibiteurs du SRAA [52]

Plusieurs études rétrospectives basées sur des données populationnelles ont retrouvé des résultats proches de cette étude

Il n'y a pas d'effet démontré chez l'homme d'un effet protecteur des IEC/ARA2 sur les formes graves de COVID-19. Cela est un peu décevant, car il existait des arguments expérimentaux pour espérer un bénéfice des IEC/ARA2 sur les atteintes pulmonaires sévères.

La délétion du gène de l'ACE-2 aggrave le SDRA expérimental, tandis que l'angiotensine, produite de l'ACE2, et le blocage des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II l'améliorent. L'effet protecteur du blocage des récepteurs 1 de l'angiotensine II par les ARA2 sur les SDRA provoqués par des agents infectieux, dont des coronavirus, a été démontré expérimentalement chez l'animal. Les IEC et les ARA2 activent l'ACE-2 dans des modèles animaux, mais il n'y a pas d'évidence pour une action activatrice de l'ACE-2 tissulaire en tant que récepteur transmembranaire dans le poumon humain. De plus, il a été démontré que les IEC et les ARA2 n'agissent de fac, on similaire, au moins expérimentalement, sur la balance entre les deux systèmes opposés que sont le SRAA classique et le système ACE2/angiotensine [56].

8. En conclusion

Cette étude a montré que, chez des patients hospitalisés pour COVID-19, l'augmentation des formes graves de COVID-19 ou de la mortalité hospitalière, à un mois associée au traitement par IEC/ARA2, observée en analyse uni variée, ne persistait pas après ajustement sur l'âge, le sexe, et l'hypertension artérielle. Il n'y a pas d'évidence pour un effet protecteur des IEC/ARA2 pour les pneumopathies graves de la COVID-19. Les résultats de cette étude rejoignent ceux de la majorité des autres études publiées en faveur de l'absence d'effet délétère des IEC ou ARA2 chez les patients atteints de COVID-19

Chapitre 3

Matériels et Méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été réalisé au sein du service des maladies infectieuses à l'EPH EL-BIR Constantine sur les dossiers des patients hospitalisés -homme, femme- atteints à la Covid-19 confirmés par une PCR ou une sérologie et une tomodensitométrie (TDM) thoracique.

Cette étude a été faite en analysant les données des bilans relevés régulièrement ainsi que les constatations et les conclusions médicales

Ceci durant la période allant du mois d'Avril 2020 jusqu'à Janvier 2021 sur une population de 225 malades sans distinction d'âge ou de comorbidités associées.

1. Echantillonnage

L'échantillon a porté initialement sur plus de 300 patients mais il n'a été retenu au final que 225 après une filtration selon des paramètres biologique désirés et disponibles.

Les patients étaient de diverses origines ; Constantine et les Wilaya limitrophes

2. Les critères d'inclusions et d'exclusions

2.1 Critère d'inclusion

Les patients ayant consultés et admis au niveau de l'EPH-EL-BIAR Constantine doivent avoir un :

- Test PCR positif pour chaque patient.
- Bilans complets selon les paramètres demandés et désirés.

2.2 Critère d'exclusion

- Les patients avec une PCR négatif.
- Les dossiers incomplets manquants des paramètres désirés (FNS, IONOGRAMME, GLYCEMIE, NATREMIE, KALIEME et VS).
- L'absence de taux de mortalité (non mentionne).

3. Aspects d'éthique

Les données ont été prises sur les dossiers des malades dans le respect strict de l'anonymat et des données personnelles.

Durant toute la période de cette étude, nous avons travaillé dans une zone verte dans un bureau qui nous a été affecté loin des patients tout en respectant les mesures de sécurité et les consignes du Médecin chef responsable du service soucieux de préserver notre santé et pour éviter tout risque de contamination.

4. Difficultés de l'étude

Nous avons affronté quelques obstacles durant la période de collection des données. La première c'est de réorganiser les fichiers par mois. La difficulté de déchiffrer chaque compte rendu fait par les médecins consultants.

Le manque de certains paramètres qui n'ont pas été prise à l'hôpital avec l'absence du taux de moralité.

L'accès été strictement interdits sauf qu'on a eu la possibilité de travailler dans une zone verte éloignée et isolée de la zone contaminée

5- Etude statistique

L'analyse et le traitement des données ont été effectués par SPSS version 25.0. Et pour la présentation graphique et les données statistiques nous avons utilisées le logiciel Excel.

Les données ont été codifiées afin de faciliter leur introduction et traitement dans le logiciel.

Les variables qualitatives étaient obtenues par estimation de la fréquence en pourcentage (%) tandis que les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écart-type.

Les corrélations entre les paramètres ont été évaluées par le coefficient de corrélation « r ». La corrélation a été considérée comme « forte » si $r > 0,70$, modérée en cas de r compris entre 0,50 et 0,70, faible si le r est compris entre 0,30 et 0,50 et pas d'association si r est $< 0,3$. (Hinkle DE, et al, 2003). [57]

6- Les paramètres des bilans

Glycémie	[0.8-1.1] g/l
Vitesse de sédimentation	1 h < 6
Urée	[0.10-0.45] g/l
Na+	[135-145] mmol/l
K+	[3.5-5] mmol/l
WBC	[4-9] / l
HGB	[12-18] g/dl
PLAQUETTE	[120-380] mm
Créatinine	[9-14] mg/l

Chapitre 4

Résultats

1. Etude descriptive et analytique

1.1 Description d'échantillon

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 225 patients hospitalisés à cause de Covid 19 à l'hôpital El-Bire après filtration selon les données et les paramètres disponibles :

1.1.1 Age

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge

	<30 ans	30-50 ans	> 50 ans	Total
Fréquence	8	66	151	225
Pourcentage	3.6%	29.3%	67.1%	100%

Parmi 225 patients hospitalisés à cause de Covid et d'après le tableau 1 la fréquence des patients âgés de moins de 30 ans est seulement 3.6% (8 patients), la fréquence des patients âgés entre 30 et 50 ans est 29.3% (66 patients)

Et pour ceux qui sont âgés de plus de 50 ans, leur fréquence est de 67% (la plus abondante qui représente 151).

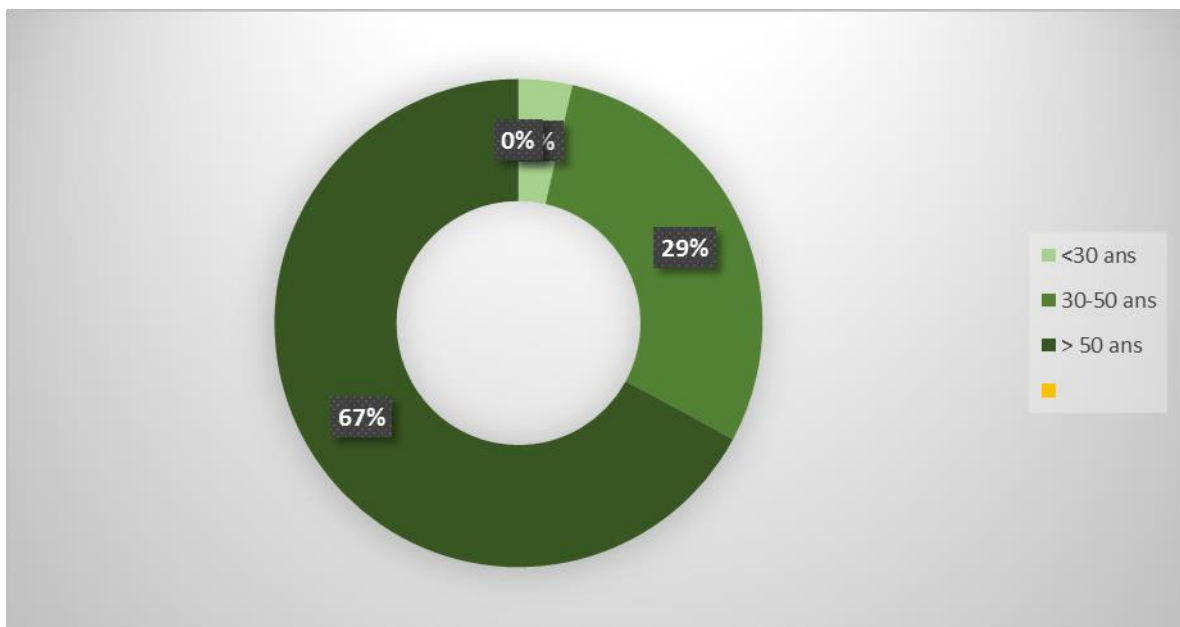


Figure 19 : Répartition d'échantillon selon l'âge

1.1.2 Sexe

Tableau 2 : Répartition des patients selon leur sexe

	Femme	Homme	Total
Fréquence	98	127	225
Pourcentage	43.6%	56.4%	100%

Parmi 225 patients hospitalisés à cause de Covid et d'après le tableau 2 la fréquence des hommes est plus élevée que celles des femmes avec respectivement 56.4% vs 43.6% (127 vs 98).

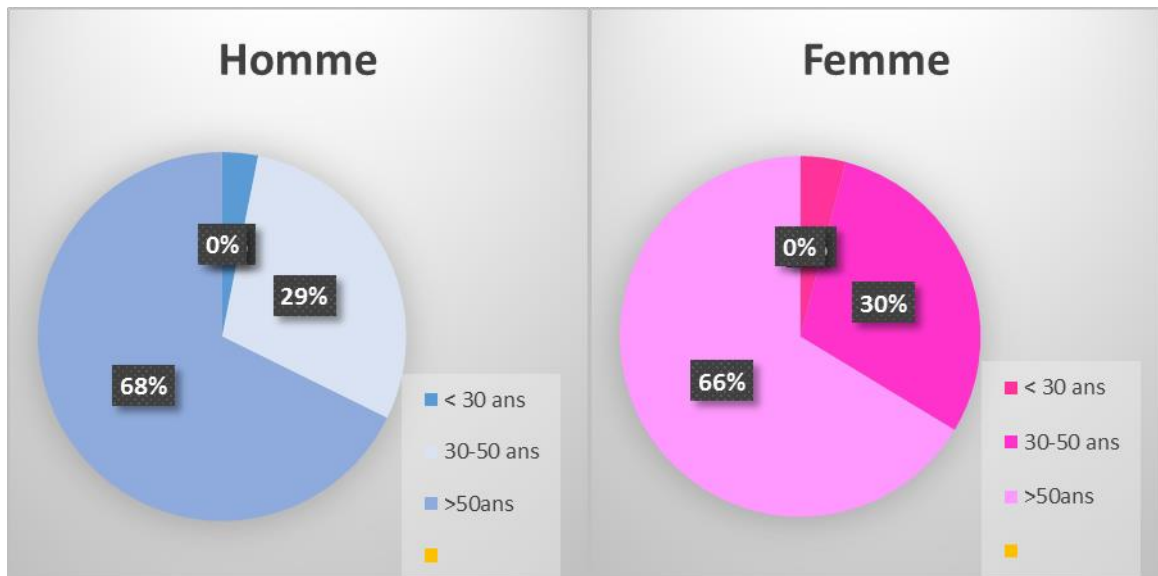


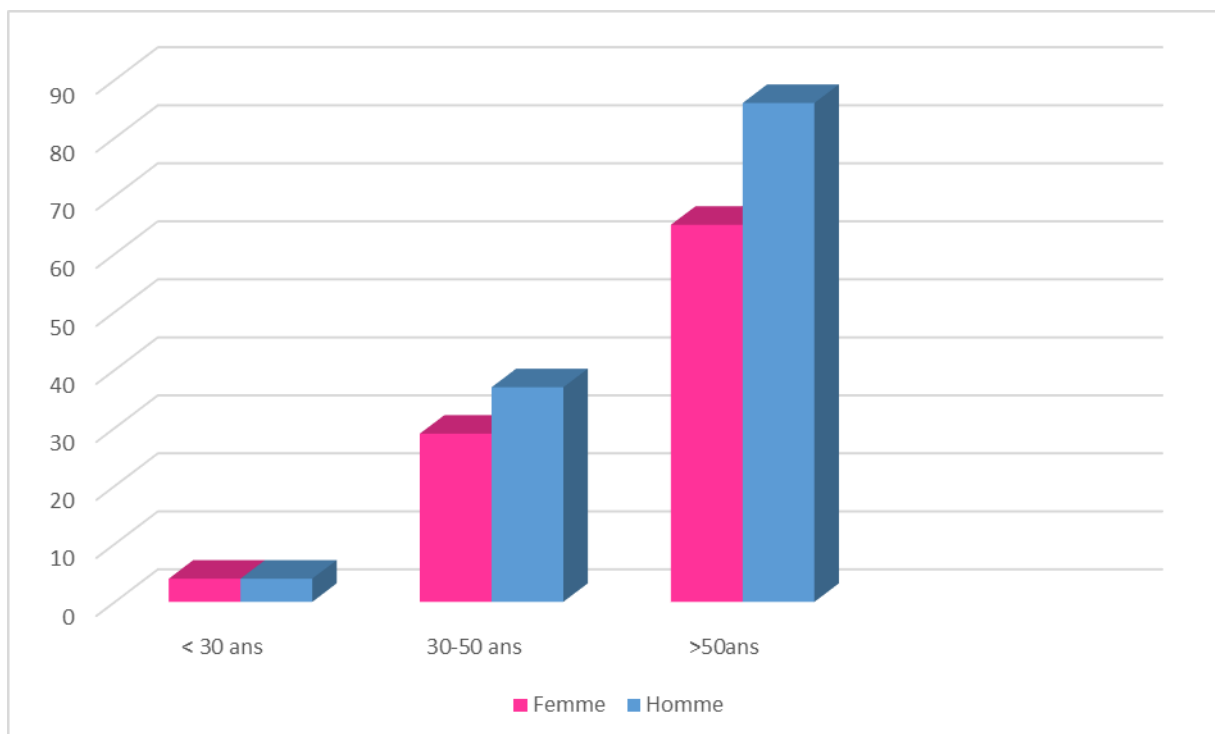
Figure 20 : Répartition d'échantillon selon le sexe

Tableau 3 : Répartition selon l'âge des deux sexes

	< 30 ans	30-5- ans	>50ans	Total
Femme	4	29	65	98
Homme	4	37	86	127
Total	8	66	151	225
Pourcentage	3%	29%	67.1%	100%

Selon le tableau :

- Les femmes âgées moins de 30 ans, notre échantillon contient 4 patientes, 29 femmes entre 30 et 50 ans et 65 femmes âgées de plus de 50 ans.
- Les hommes âgés moins de 30 ans, notre échantillon contient 4 patients, 37 hommes entre 30 et 50 ans et 86 hommes âgés de plus de 50 ans.

**Figure 21 :Présentation des patients selon le sexe et l'âge**

2. Comorbidité

Une étude a été réalisée pour sélectionner les différentes complications (maladie chronique) chez les patients hospitalisés à cause de Covid 19.

2.1 HTA

Tableau 4 : Répartition des patients HTA et NON HTA

	Non HTA	HTA	Total
Fréquence	156	69	225
Pourcentage	69.3%	30.7%	100%

Parmi 225 patients hospitalisés à cause du Covid 19 et selon le tableau 4, 30.7% des patients sont hypertendus tandis que 69.3% des patients sont non hypertendus.

Tableau 5 : la moyenne et l'écart type des patients HTA

	Total	Moyenne	Ecart type
HTA	225	0.31	0.462

D'une moyenne de 0.31 ± 0.462 écart type.

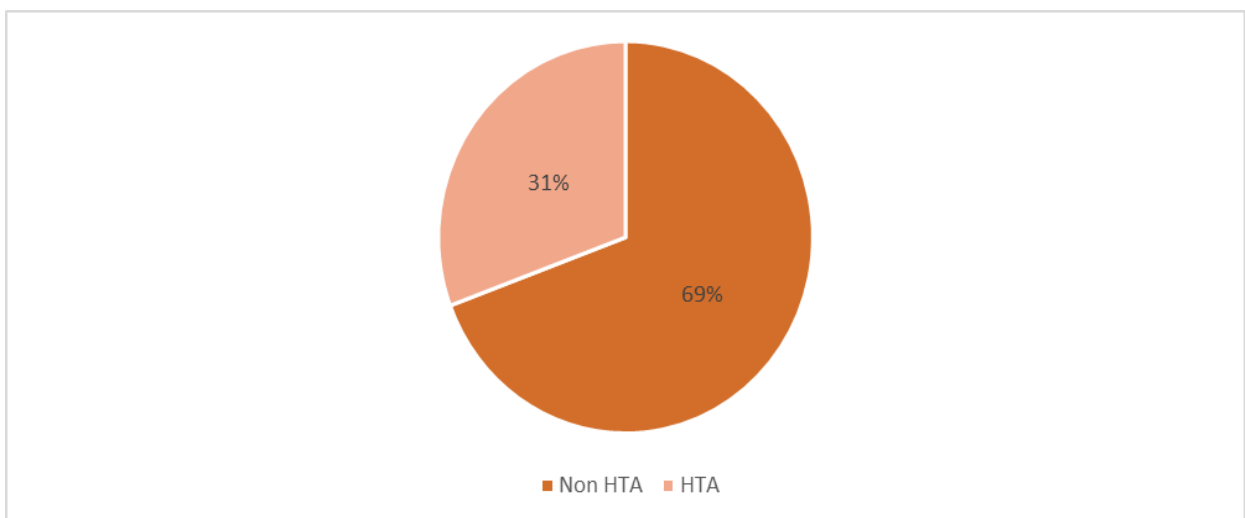


Figure 22 : Répartition selon les hypertendus et les Non HTA

2.2 Diabète

Tableau 6 : Répartition des patients diabétiques et les NON diabétiques.

	Non Diabète	Diabète	Total
Fréquence	175	50	225
Pourcentage	77.8%	22.2%	100%

Parmi notre échantillon de 225 patients hospitalisés à cause de Covid 19, 22.2% parmi eux sont diabétiques vs 77.8% non diabétiques.

Tableau 7 : Moyenne et écart type des diabétiques

	Total	Moyenne	Ecart type
Diabète	225	0.22	0.417

D'une moyenne de 0.22 ± 0.417 écart type.

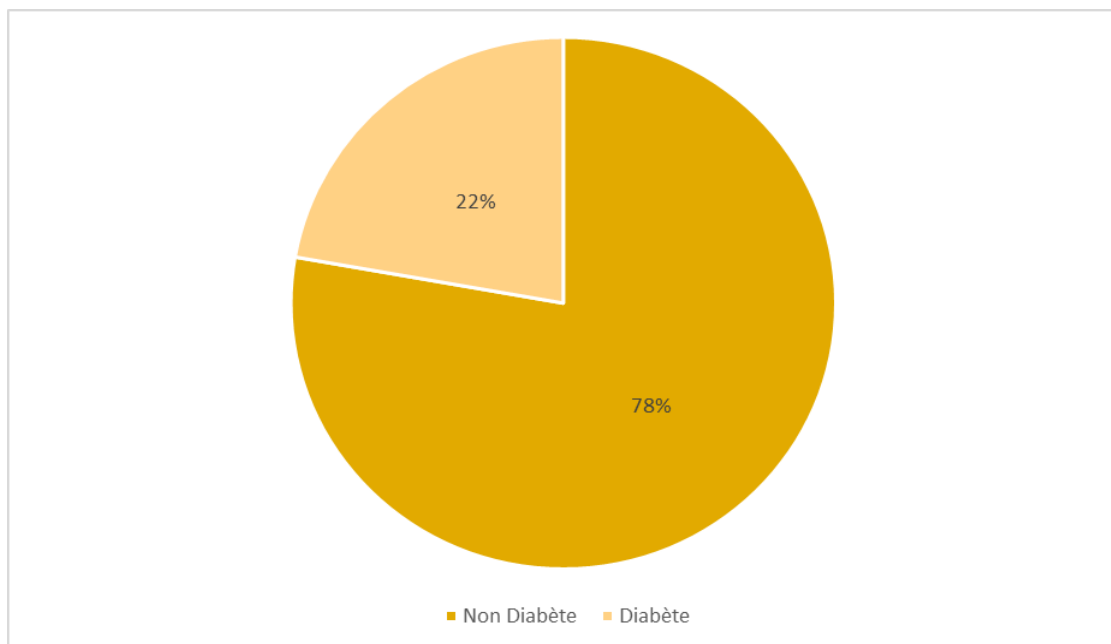


Figure 23 : Présentation des patients diabétiques et les Non diabétiques

2.3 Anémie

Tableau 8 : Répartition des patients anémiques

	Non Anémie	Anémie	Total
Fréquence	221	4	225
Pourcentage	98.2%	1.8%	100%

Parmi 225 patients hospitalisés à cause de Covid 19, la fréquence des patients anémiques est 1.8% qui représente 4 patients et de 98.2% pour les patients qui ne souffrent pas de l'anémie.

Tableau 9 : La moyenne et l'écart type des patients anémiques

	Total	Moyenne	Ecart type
Anémie	225	0.02	0.132

D'une moyenne de 0.02 ± 0.132 écart type.

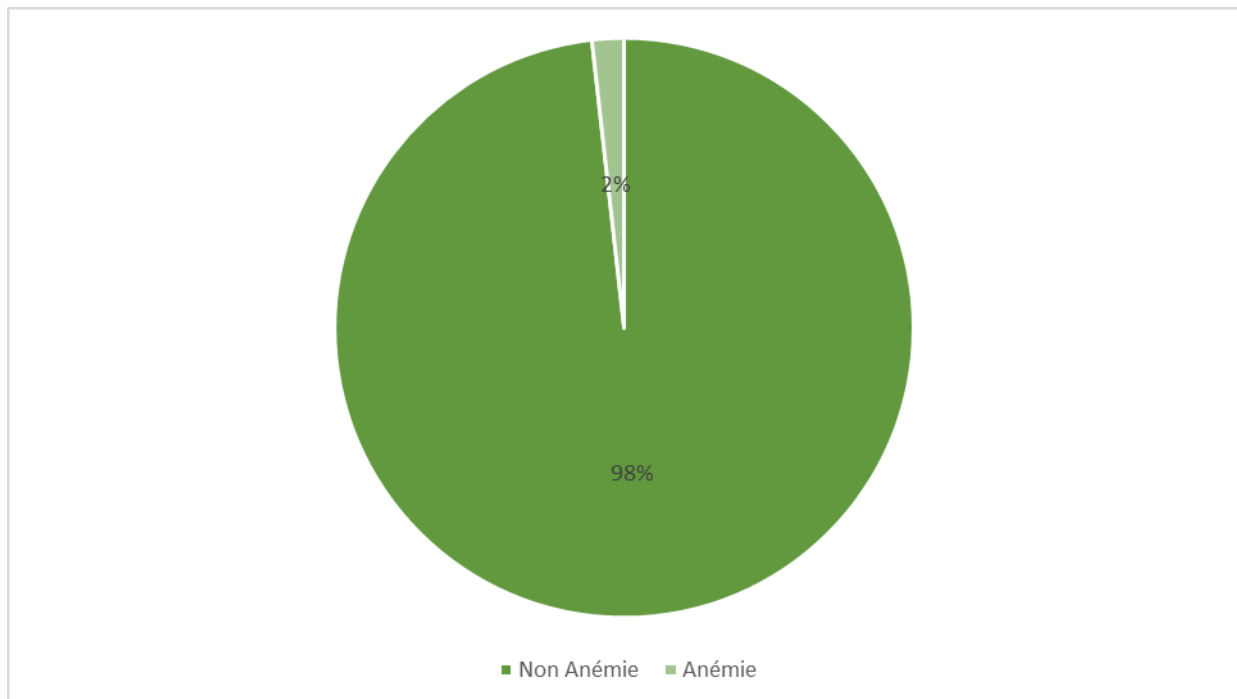


Figure 24 : Présentation des patients anémiques

2.4 Asthme

Tableau 10 : Répartition des patients asthmatiques

	Non Asthme	Asthme	Total
Fréquence	214	11	225
Pourcentage	95.1%	4.9%	100%

Parmi 225 patients hospitalises à cause de Covid 19, 4.9% parmi eux sont Asthmatique vs 95.1% non Asthmatiques (214 patients vs 11 patients).

Tableau 11 : La moyenne et l'écart type des patients asthmatiques

	Total	Moyenne	Ecart type
Asthme	225	0.5	0.216

D'une moyenne de 0.05 ± 0.047 écart type.

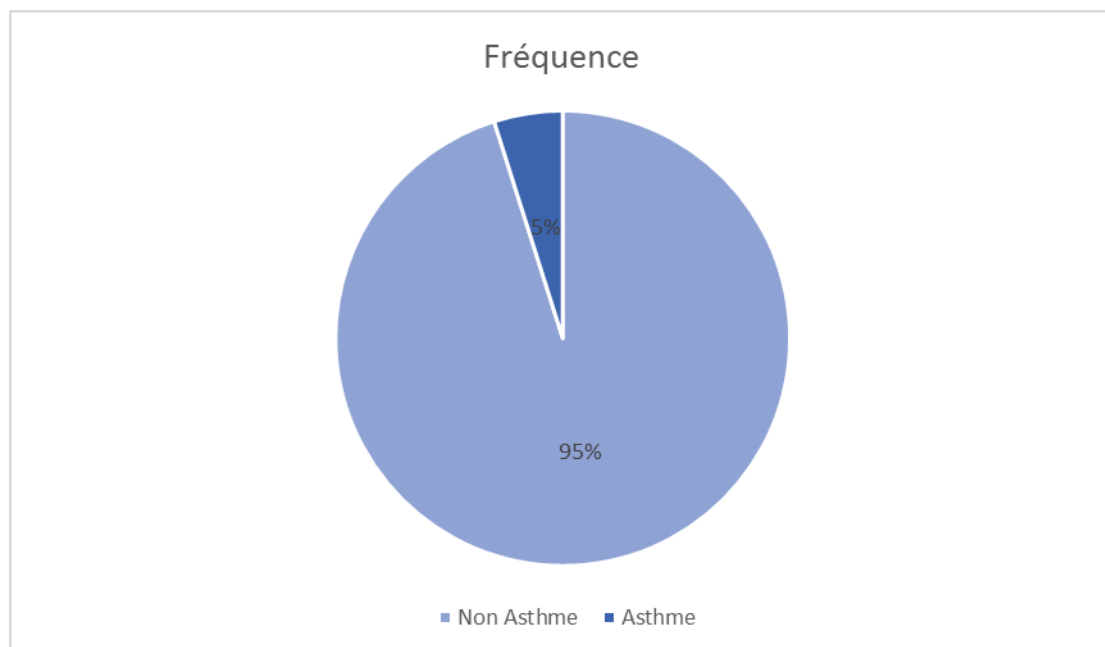


Figure 25 : Présentation des Asthmatiques

2.5 Maladie Thyroïdienne

Tableau 12 : Taux des patients avec problème Thyroïdienne

	Non thyroïde	Thyroïde	Total
Fréquence	218	7	225
Pourcentage	96.9%	3.1%	100%

Parmi 225 patients hospitalisés à cause du Covid19, 3.1% souffrent d'une maladie thyroïdienne.

Tableau 13 : la moyenne et l'écart type des patients avec thyroïde

	Total	Moyenne	Ecart type
Maladies thyroïdiennes	225	0.02	0.148

Avec une moyenne de 0.03 ± 0.174 écart type.

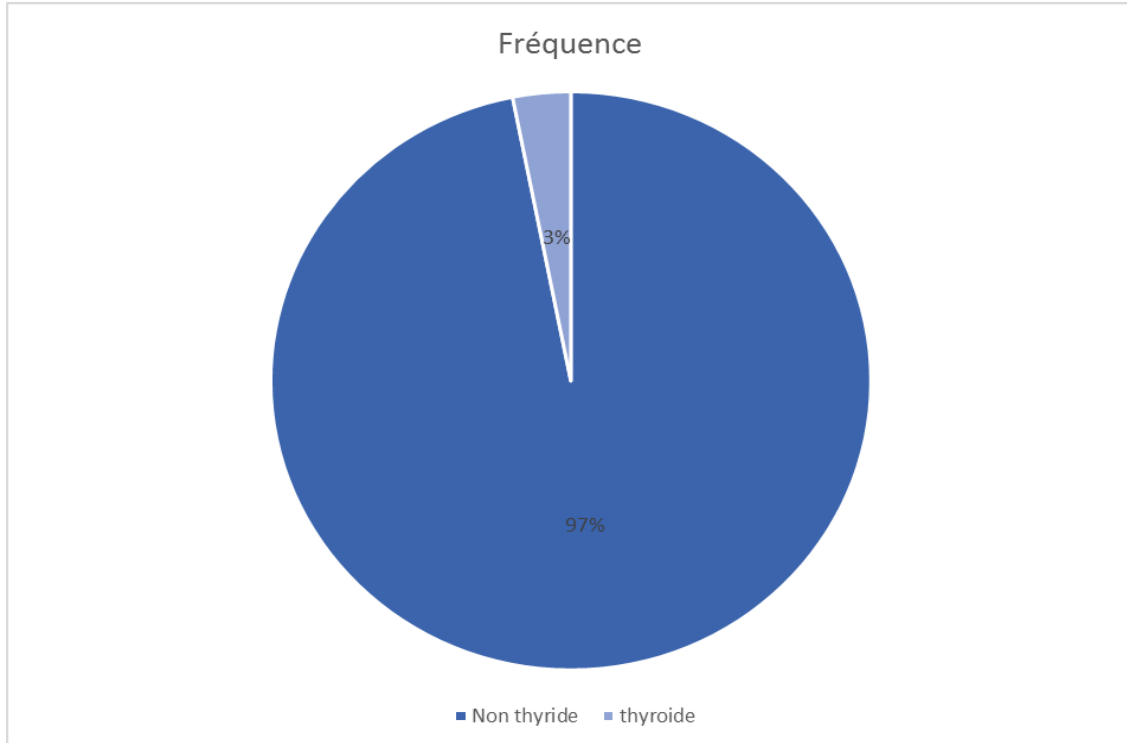


Figure 26 : Présentation des maladies thyroïdiennes

2.6 Cardiopathie

Tableau 14 : patients avec une Cardiopathie

	Non cardiopathie	Cardiopathie	Total
Fréquence	219	6	225
Pourcentage	97.3%	2.7%	100%

Parmi 225 patients hospitalisés à cause de Covid19, 2.7% des patients souffrent d'une cardiopathie de la totalité d'échantillon, et 97.3% patients ne souffrent d'aucune maladie cardiovasculaire (6 vs 219).

Tableau 15 : la moyenne et l'écart type des patients avec cardiopathie.

	Total	Moyenne	Ecart type
Cardiopathie	225	0.03	0.161

Avec une moyenne de 0.03 ± 0.161 écart type.

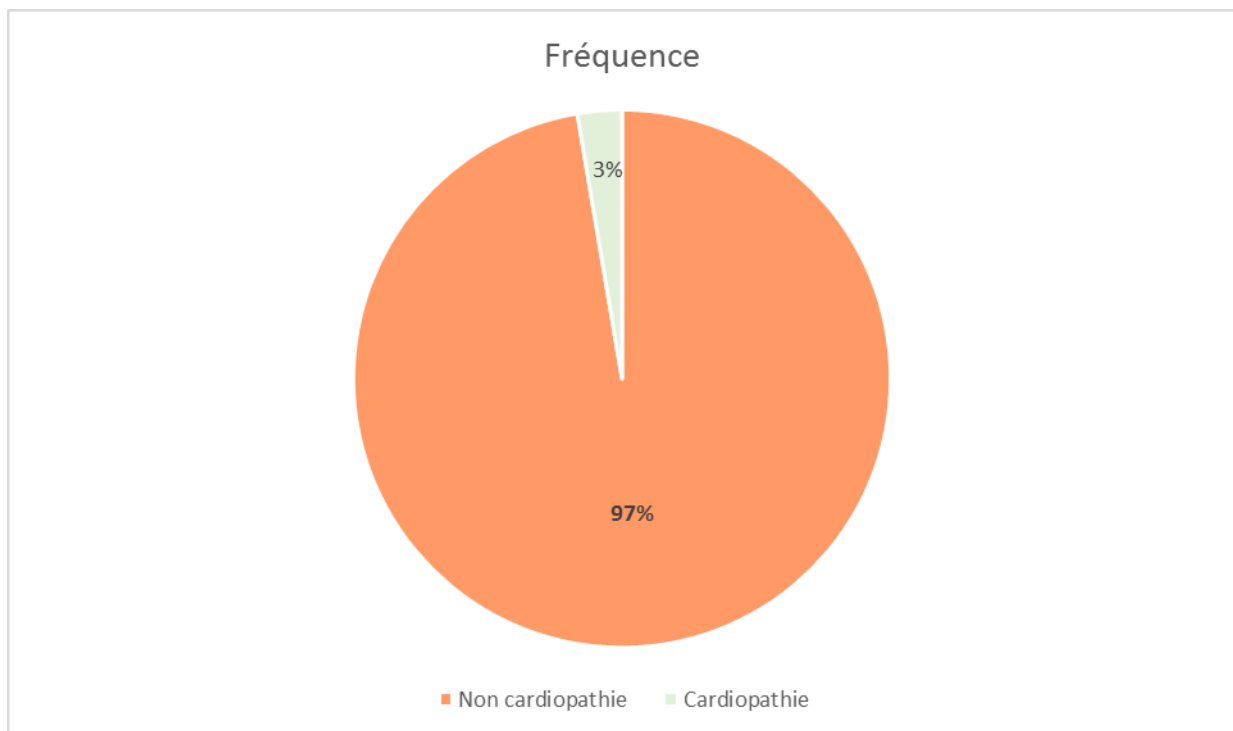


Figure 27 : Présentation des patients avec cardiopathie

2.7 Problème rénal

Tableau 16 : Patients avec problème rénal

	Non problème rénal	Problème rénal	Total
Fréquence	223	2	225
Pourcentage	99.1 %	0.09 %	100 %

Seulement 0.09 % des patients hospitalisés à cause du covid19 qui souffrent d'un problème rénal.

Tableau 17 : la moyenne et l'écart type des patients avec problème rénal

	Total	Moyenne	Ecart type
Problème rénal	225	0.01	0.094

Avec une moyenne de 0.03 ± 0.094 écart type.

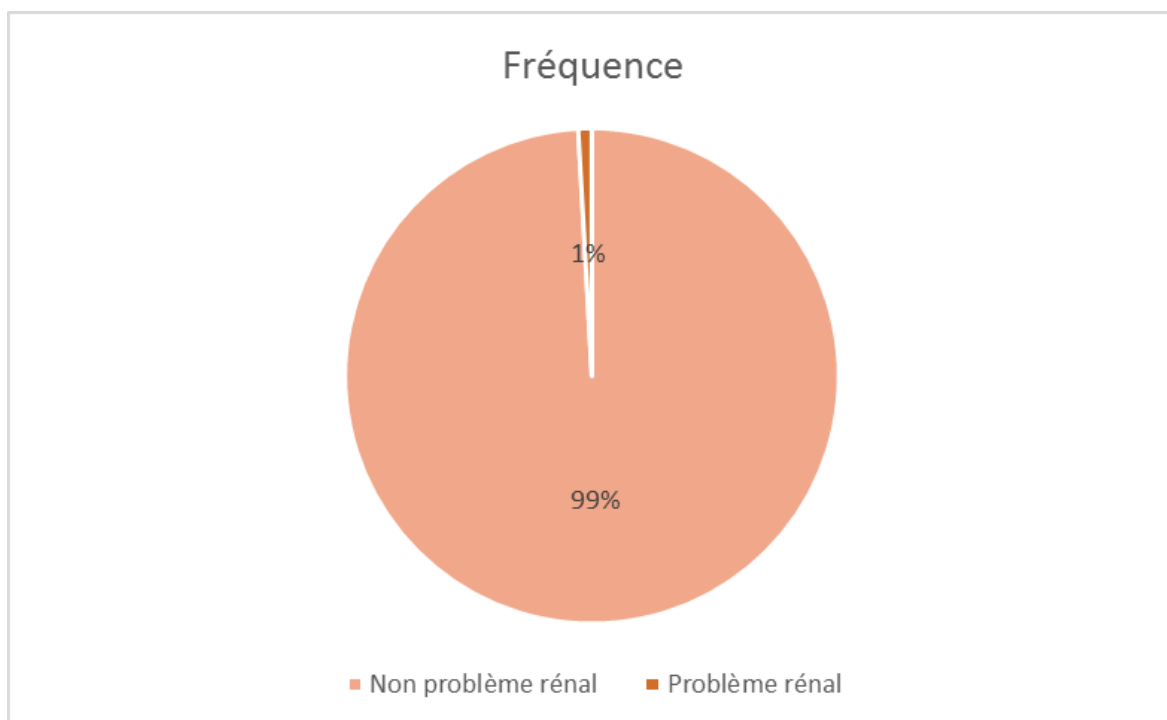


Figure 28 : Présentation des patients avec problème rénal

Tableau 18 : Répartition des comorbidités chez les patients hospitalisés à cause du Covid-19.

Comorbidité	Total	Pourcentage
HTA	69	30.7 %
Diabète	50	22.2 %
Anémie	4	1.8 %
Asthme	11	4.9 %
Thyroïde	7	3.1 %
Cardiopathie	6	2.7 %
Problème rénal	2	0.09 %
Total	149	65.49 %

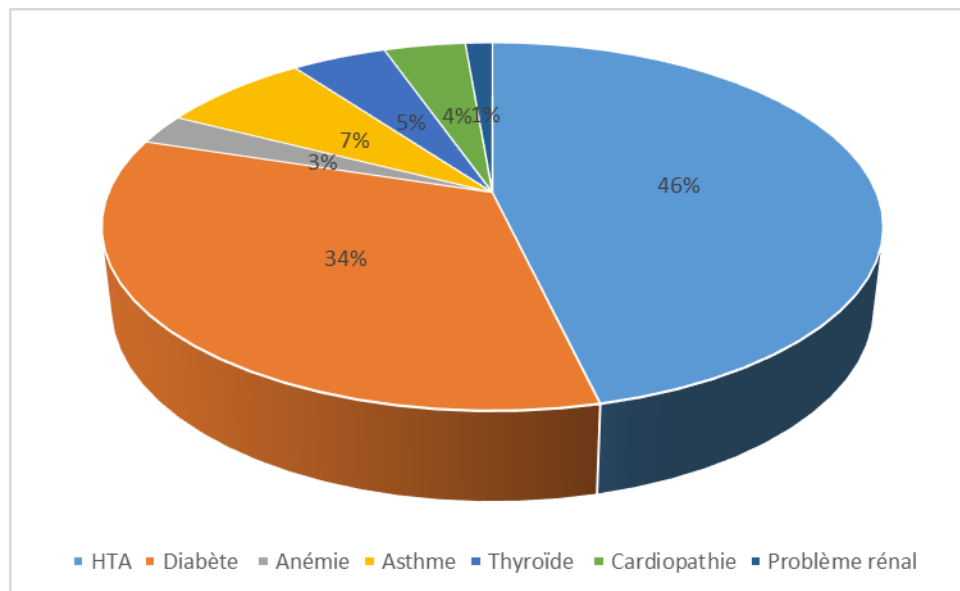


Figure 29 : Répartition des comorbidités chez les patients hospitalisés à cause du Covid-19.

Parmi 225 patients hospitalisés à cause de Covid 19, l'HTA présente 31% suivi par le diabète 22.2% puis l'asthme 4.9% puis la thyroïde 3.1% puis la cardiopathie 2.7% puis l'anémie puis les maladies rénales 0.09%.

Donc l'HTA est la comorbidité la plus fréquente chez les patients, ce qui explique la prévalence de l'HTA parmi les patients hospitalisés et présentant des formes sévères de COVID-19.

3. Créatinémie

Suivant le tableau ci-dessous on constate qu'il y a 3 cas de taux de créatinine dans le sang :

1er cas : hypo créatinémie : la fréquence des patientes non hypertendus est plus élevée que celle des hypertendus avec respectivement (42 vs 15 patients).

2eme cas : créatinémie normale : la fréquence des patientes non hypertendus est plus abondante que celle des hypertendus avec respectivement (91 vs 27 patients).

3eme cas : hyper créatinémie : la fréquence des patientes hypertendus est élevée que celle des non hypertendus avec respectivement (25 vs 23 patients).

Tableau 19 : le taux de créatinine pour les malades normaux et hypertendus

	Hypo créatinémie	Créatinémie normal	Hyper créatinémie	Total
Non HTA	42 (18 %)	91 (40 %)	23 (10 %)	156
HTA	15 (6 %)	27 (12 %)	25 (11 %)	67
Total	57	118	48	223

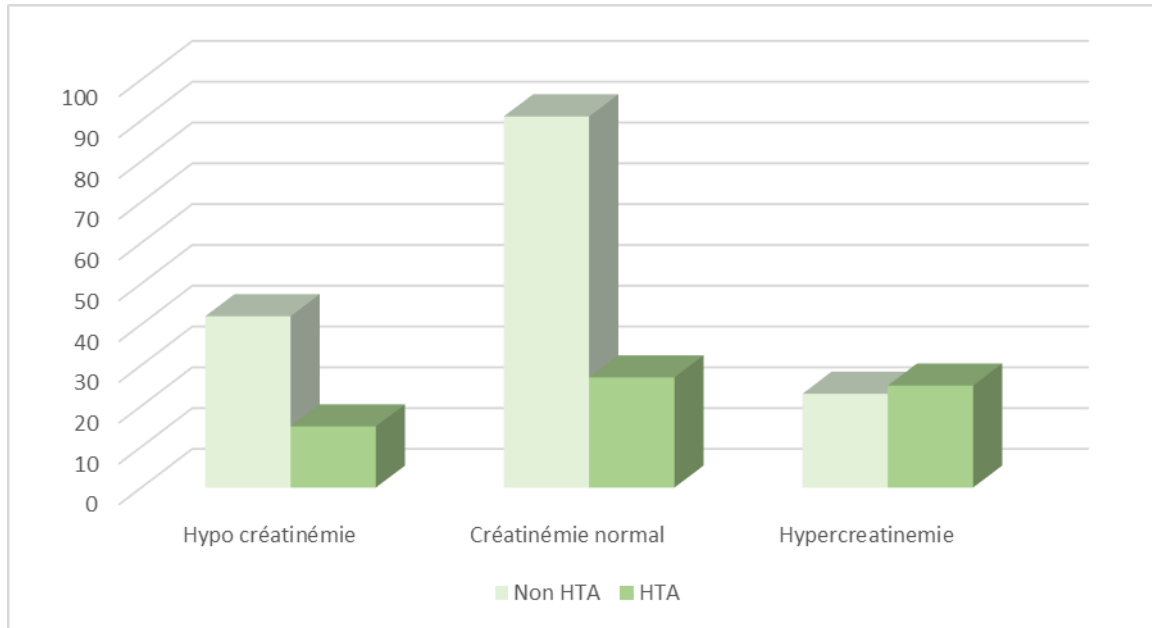


Figure 30 : comparaison des taux de créatinémie des patients hypertendus et non hypertendus.

4. Natrémie

Parmi 225 patients :

- 156 patients non hypertendus présentent une natrémie normale.
- 69 patients et qui sont des patients hypertendus présentent hyper natrémie.

Tableau 20 : Taux de Na⁺ chez les patients normaux et hypertendus

	Natrémie normale	Hyper natrémie	Total
Non HTA	156	0	156
HTA	0	69	69
Total	156	69	225

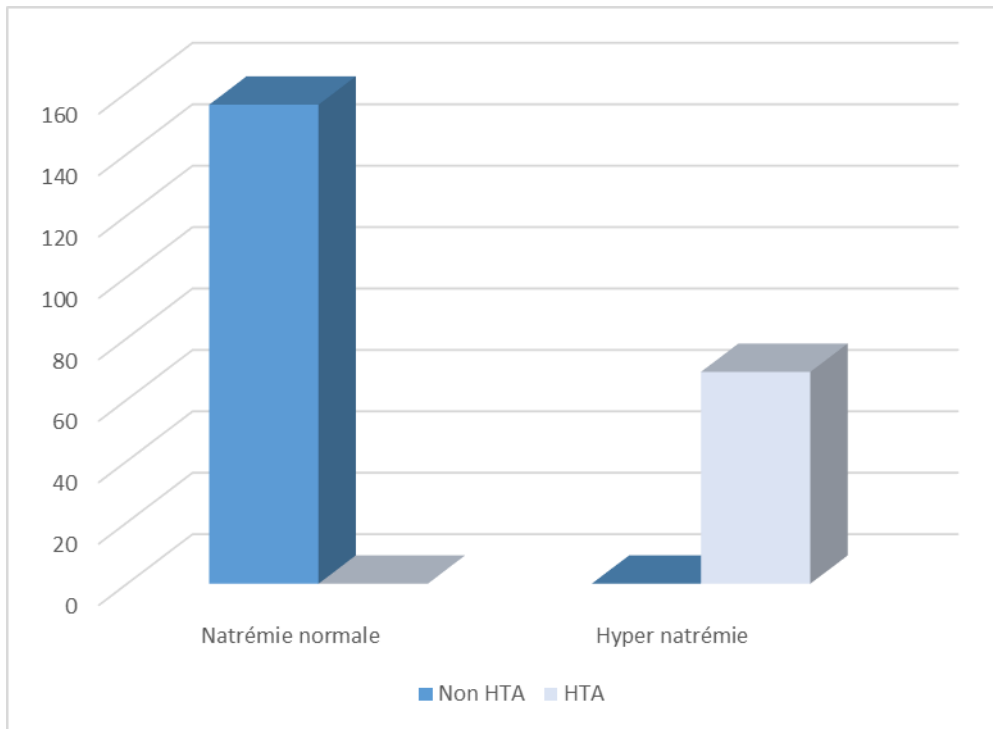


Figure 31 : comparaison des taux de natrémie des patients hypertendus et non hypertendus.

5. Kaliémie

Parmi ces 224 patients hypertendus et non hypertendus, 78 patients qui présentent une hypokaliémie (57 patients non hypertendus et 21 patients hypertendus), 144 patients présentent une kaliémie normale (98 patients non hypertendus et 46 patients hypertendus), 2 patients présentent une hyperkaliémie (1 patients hypertendus et 1 hypertendus).

Tableau 21 : Taux de K⁺ chez les patients

	Hypokaliémie	Kaliémie normal	Hyper kaliémie	Total
Non HTA	57	98	1	156
HTA	21	46	1	68
Total	78	144	2	224

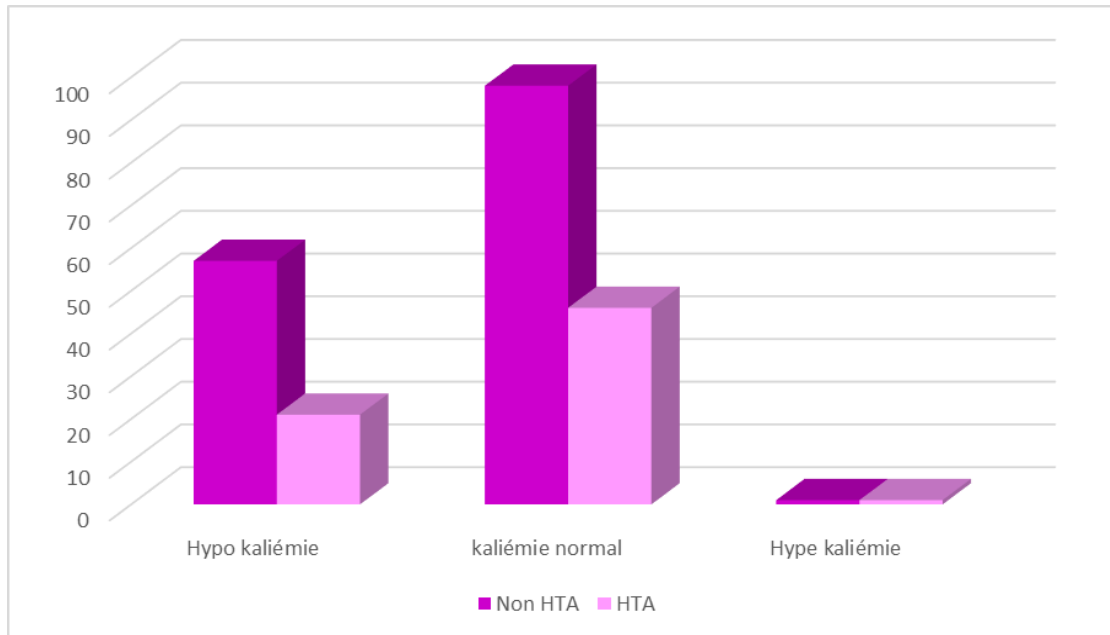


Figure 32 : comparaison des taux de kaliémie des patients hypertendus et non hypertendus.

6. Le modèle Block0 (Modèle nulle)

		Variables de l'équation			
		B	ddl	Sig.	OR
Pas 0	Constante	-,916	1	,000	,400

- Ce modèle n'inclut aucun prédicateur de risque de complication chez les patients HTA hospitalisées à cause du COVID
- Il s'agit de déterminer les chances qu'un patient HTA présente une infection COVID-19 sans compter les facteurs de risque. Ce modèle n'inclus que la constante **Logit (HTA)=bo**
- Ce modèle donne une précision de 71.4% donc Logit (HTA)=-0.91
- **Sig=0.005** donc le modèle est hautement significatif (étude statistique selon tableau de khi deux).et OR=0.4. Signifie a priori que pour patients présentant COVID-19 et HTA Présente un risque 0.4% plus élevé qu'un patient COVID non HTA.
- **Pour le modèle nulle ; l'âge le sig=0.00 donc l'âge a un effet significatif sur le risque de complication. Être diabétique est un facteur de risque (Sig=0.00) ; être asthmatique n'a aucun effet sur les complications des patients HTA.**

Chapitre 5

Discussion

Dès la fin de l'année 2019 et en chine, le Coronavirus a débuté sa propagation jusqu'à sa domination dans le monde entier. La Covid-19 a causé des millions de cas atteints a ce virus mortel sans oublier de citer les décès.

Cette pandémie a pu aussi aggraver la situation par augmentation des taux des patients hospitalisés vu la nécessité d'une prise en charge au sein des services spécialisés pour faire face à ce phénomène. Une catégorie des malades hospitalisés souffre déjà d'une comorbidité ou plus ce qui a fallu prendre en considération leurs situations et suivre régulièrement leurs cas pour éviter les imprévus.

Notre objectif de cette étude et de suivre le profil biologique des patients hospitalisés hypertendus atteints au Covid-19 par rapport aux patients qui souffrent d'autres comorbidités en comparant les paramètres retenus entre ces deux derniers.

L'étude rétrospective a été réalisé au niveau du service des maladies infectieuses a l'EPH EL-BIR Constantine, sur un échantillon de plus de 300 patients d'une période entre Avril 2020 et janvier 2021. Apres la filtration selon les paramètres disponibles et désirés, on a obtenu un total de 225 malades, dont 127 hommes et 98 femmes.

Au premier effet, les résultats obtenus déterminent que 67,1% des cas sont âgés plus de 50 ans, ce qui explique le risque élevé de développer une forme sévère de cette pandémie pour cette catégorie ayant aussi une possibilité d'avoir des comorbidités vu un taux de 65,49% qui souffre d'une ou plus d'une maladie de la totalité

D'une part, ce résultat est conforme à celui rapporté par Zhang [17], qui ont enquêté sur 140 patients infectés par la Covid-19 et ont constaté que la plupart des patients étaient d'âge moyen et âgé avec une ration homme-femme de près de 1, et que les patients graves étaient beaucoup plus âgés que les patients non sévère et se sont associés à une fréquence plus élevé de comorbidité

De plus, ces données sont similaires de celles Tunisiennes où l'âge variait de 41 à 85 ans et où 75% des patients étaient âgés>50 ans [58].

D'autre part, une études canadienne a démontré des résultats différentes à celles précédentes, un taux de 34,2% des patients âgés>50 ans (centre d'expertise et de référence en santé publique, 2021)

Concernant le sexe des patients, Notre résultat montre que le taux des hommes (56,4%) est plus élevé par rapport aux femmes (43,6%) ce qui explique que le cette pandémie touche beaucoup plus les gens de sexe homme

Une étude a été réalisé en France a obtenu des résultats similaires, un taux de femme (40,2%) moins que les hommes (59,8%) [59].

Les femmes produisent plus d'interféron de type 1 (IFN), une puissante cytokine antivirale, lors de la détection de l'ARN viral par le récepteur 7 de type péage que les mâles [60]·[61]·[62]·[63]·[64]·[65]·[66], ce qui est important pour la réponse précoce. Dans COVID-19 [67]. La production accrue d'IFN par les femmes est associée à la fois à la concentration d'hormones sexuelles et au nombre de chromosomes X présents [61] [63]. Le chromosome X contient de nombreux gènes liés au système immunitaire [68], comme en témoigne l'existence de nombreux troubles d'immunodéficience liés à l'X [69]. De plus, les gènes immunitaires codés par X peuvent être exprimés de manière variable sur les deux allèles dans les cellules immunitaires chez les femmes, augmentant la diversité de la réponse immunitaire [70]·[71]. L'œstradiol offre un avantage contre les maladies infectieuses en augmentant les réponses des lymphocytes T [72]·[73] [74] [75], en augmentant la production d'anticorps, l'hyper-mutation somatique et le changement de classe [76]. L'œstradiol augmente également l'abondance des neutrophiles [77]; et production de cytokines monocytes/macrophages [78].

Une autre étude faite sur des patients admis à l'hôpital de Yale-New Haven entre le 18 mars et le 9 mai 2020 et confirmés positifs pour le SRAS-CoV-2. Après la comparaison des concentrations d'ARN viral de patients masculins et féminins et des anticorps IgG et IgM spécifiques au SRAS-CoV-2 S1 (anti-S1-IgG et -IgM) chez les hommes et les femmes infectés au départ et au cours de la maladie, il n'y avait pas de différences claires dans la quantité d'IgG ou d'IgM générées contre la protéine S1 entre les patients masculins et féminins. Par contre, l'analyse des niveaux de 71 cytokines et chimiokines dans le plasma, les niveaux d'interféron de type I, -II ou -III (IFN) étaient comparables entre les sexes. Cependant, nous avons trouvé des niveaux plus élevés d'IFN α 2 chez les femmes que chez les hommes [79].

Résultat conforme à celui rapporté par Yale University School of Medicine, n'ont d'abord remarqué aucune différence dans la quantité de virus qui infectaient les hommes et

les femmes, ni dans celle des anticorps dirigés contre le SRAS-CoV-2. Ils ont toutefois observé un nombre considérablement moindre de cellules T en activité dans le sang des hommes atteints de la COVID-19 que dans celui des femmes [80].

Une prédominance masculine a été observée dans une des études chinoise (144/99) ; avec une moyenne d'âge de 62.11 pour les femmes et 59.2 pour les hommes, les extrêmes vont de 31 à 91 ans. Ces données sont pratiquement les mêmes pour l'ensemble de la littérature. [81] Tout ceci rejoint les résultats d'une étude rétrospective de 1591 cas consécutifs hospitalisés en réanimation en Lombardie (Italie), 82% des patients étaient de sexe masculin [82].

Quelques cas d'hyperthyroïdies dans une étude rétrospective à Milan réalisé par Pr Philippe.C ayant été observés chez des patients souffrant d'infection par COVID-19 et Dans l'hypothèse que la fonction thyroïdienne peut être touché et va agir directement sur la cellule de cette glande mais ne reste évidemment pas suffisant à prouver cette idée vu le résultat qu'on a obtenu avec un taux de 3,1% de population totale [98].

Dans les premières études chinoises, l'asthme n'apparaît pas comme étant un facteur de risque de COVID-19. Dans quatre études, [30], [89], [90], dont celle de Guan et al. [30], incluant un nombre important de patients (n= 1099), l'asthme n'était pas retrouvé comme étant un facteur de risque. Dans deux autres études [91], [36], la prévalence de l'asthme était très faible : 0, 3 % [6] et 0, 9 % [36]. Zhang et al. [91] ne retrouvaient pas de différence significative de la prévalence de l'asthme selon la sévérité du COVID-19. Dans le travail de Li. X [92], l'asthme était intégré au sein des pathologies de l'appareil respiratoire dont la prévalence était faible (1 %). Ce résultat est conforme à celui de notre étude avec un résultat qui représente seulement 4,9% de la totalité des patients

Seulement 2 patients souffrent d'un problème rénal à cause du Covid-19, ce résultat est similaire a une étude réalisé par Johann Morelle et al. Dès les premiers mois de la pandémie, plusieurs études ont rapporté une atteinte rénale extrêmement fréquente chez les patients atteints de COVID-19. Cette atteinte peut se présenter sous forme d'une insuffisance rénale aiguë (5-35% des patients), d'une hématurie (30-40%) et/ou d'une protéinurie (40-65%) [95]. cela est lié au taux normal de la créatinine pour la production d'énergie par les muscles, son augmentation dans le sang signifie que la fonction rénale est altérée. [99]

D'après des modélisations de deux chercheurs Wenzhong Liu et Hualan Li, le coronavirus SARS-CoV-2 selon des calculs et des simulations informatiques, certaines protéines du virus pourraient avoir une action sur l'hémoglobine et perturber le transport d'oxygène par les globules rouges. Cela peut expliquer le taux 1,8% des patients anémiques retrouvé dans notre travail. Leur étude souffre cependant "d'un manque de rigueur" et leurs conclusions ne peuvent être justifiées par les résultats fournis selon les experts sollicités [94].

Ce travail a abouti un taux de 57 patients non HTA et 21 Hypertendus ont présenté une hypokaliémie à cause du Covid-19, c'est à au sujet de l'édition puisque, en dessous d'un certain seuil, les niveaux bas de potassium peuvent mener aux anomalies du rythme cardiaque [93].

Il existe des rapports récents et de petites études faisant état d'une association entre le COVID-19 et l'hyponatrémie, contrairement à ce qu'on a comme résultats : un taux normal de natrémie chez les patients non HTA avec une Hyper natrémie chez les hypertendus atteints au Covid-19. [96] En analyse multi variée incluant l'âge, le sexe, l'antécédent de diabète, la fonction rénale et le débit d'oxygène à l'admission, l'évolution défavorable peut être s'expliquer par une hyponatrémie [97].

Parmi les patients hospitalisés atteints a la Covid-19, des malades hypertendus avec un taux de presque le tiers. D'une façon plus générale, l'HTA est la comorbidité la plus fréquemment retrouvée dans les infections respiratoires basses, virales ou bactériennes, concernant jusqu'à 36 % de cette population de patient [83].

Notre étude démontre que presque le tiers de la population hospitalisés est hypertendus, ce qui est conforme a plusieurs études similaires. Les comorbidités sont des facteurs de risque possibles d'augmentation de la sévérité du COVID-19. Dans l'étude Tunisienne [58]. 80% des patients avaient une pathologie chronique, et l'HTA était la comorbidité la plus fréquente (55%) ce qui est conforme à notre échantillon. Dans les études similaires, les principales comorbidités retrouvées dans la population des patients hospitalisés étaient l'HTA (15-55%), le Diabète (7,4-30%) et les pathologies vasculaires (2,5-15%) [35].

Sur le plan physiopathologique, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes se fait via son association avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) membranaire impliquée dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) l'un des

systèmes de régulation les plus importants des fonctions autonomes, cardiovasculaires et pulmonaires, il s'agit d'une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique. C'est un système hormonal organisé autour du rein, qui permet notamment de préserver l'homéostasie hydrosodée (l'équilibre entre les ions Na^+ et l'eau). L'hypothèse d'une augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), utilisés entre autres dans le traitement de l'HTA, dans le post-infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque, a provoqué une défiance vis-à-vis de ces classes d'antihypertenseur, accusées de favoriser les infections au SARS-CoV-2 [83].

La particularité du SARS-COV-2 est de pénétrer via l'association entre sa protéine S et l'ACE2 transmembranaire des cellules épithéliales respiratoires de type 2. Cette invasion intracellulaire permet secondairement sa réplication virale. En réaction à cette invasion, les cellules respiratoires diminuent leur expression d'ACE2 transmembranaire, ce qui a pour conséquence une augmentation d'angiotensine 2 circulante disponible pour activer le récepteur AT1 et sa voie de signalisation pro-inflammatoire, se traduisant cliniquement par des lésions pulmonaires aiguës et un Syndrome de détresse respiratoire aiguë [84].

Les IEC, inhibant l'ACE mais pas l'ACE2, et les ARA2, bloquant spécifiquement l'AT1, pourraient stimuler l'expression et/ou l'activité de l'ACE2 transmembranaire, d'où l'hypothèse selon laquelle ces bloqueurs du SRAA rendraient les patients hypertendus traité par IEC ou ARA2 plus à risque d'infection et de formes graves de COVID-19 [83].

À ce jour, des études observationnelles impliquant des patients hospitalisés pour COVID-19 qui rapportent l'association des inhibiteurs du RAAS et de la gravité ou de la mort du COVID-19 ont donné des résultats contradictoires. Certaines études rapportent des associations potentiellement nocives d'exposition aux ACE ou aux ARA avec un risque accru de gravité dans le COVID-19, et d'autres n'ont pas réussi à confirmer ces résultats d'association vu les différentes études et résultats à travers le monde. [85], comme la méta-analyse réalisée par Anna E Sentogo qui a démontré que l'utilisation antérieure d'inhibiteurs du SRAA était associée à une mortalité à risque plus faible due au Covid-19 chez les patients souffrant d'hypertension. Leur résultats suggèrent un effet protecteur potentiel pour ces patients qui doivent gérer leurs maladies et peuvent continuer les directives de traitement chroniques actuelles sur la base du jugement clinique de leurs prestataires de soins de santé

[88]. Aussi Guo et son équipe ont étudié sur 3936 patients et ils ont trouvé que le risque de mortalité est plus faible de 43% chez les patients hypertendus hospitalisés pour Covid-19 **[55]**.

Une étude a abouti un résultat de 22,2% des diabétiques, Le diabète semble essentiellement être un facteur pronostic de la forme sévère de la maladie. Dans une étude menée chez 201 patients COVID-19, la prévalence du diabète était de 19 % chez les patients hospitalisés en USI pour une pneumopathie sévère contre 5,1 % chez ceux ne nécessitant qu'une hospitalisation en unité non intensive **[86]**.

Un travail similaire réalisé en France, la première étude mondiale multicentrique rétrospective et prospective « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabète Outcomes » (CORONADO) de 2951 patients diabétiques hospitalisés pour une infection à la Covid-19 dans 68 centres. Identifier les facteurs pronostiques, décrire les caractéristiques physiologiques, moléculaires et comportemental était l'objectif de cette analyse pour améliorer la prise en charge, et déterminer l'impact des traitements. Le DT2 est une maladie de sujet âgé, pour démontrer son risque de développer une forme sévère de la Covid-19, une étude a été mise en place CORONADO CONTROL qui a permis de recruter 2345 patients non diabétiques appariés à ceux de CORONADO pour les paramètres prises et les analyser. **[86]**

Conclusion

La forte prévalence de l'HTA dans les formes sévères de COVID-19 semble plus être expliquée par la corrélation étroite entre HTA et âge, d'une part, et HTA et maladies cardiovasculaires, d'autre part, que par une relation causale, directe. En revanche, l'HTA est le lit de comorbidités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique) favorisant les hospitalisations en soins intensifs et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

On a effectué une étude rétrospective sur des patients hospitalisés de 225 malades atteints au Covid-19, 31% d'entre eux des hypertendus qui représentent la comorbidité la plus retrouvée aussi un risque de plus par rapport aux autres patients qui souffrent de la Covid-19 et non pas l'HTA.

L'implication de l'ACE2 dans l'entrée intracellulaire du SARS-CoV-2 est reconnue mais insuffisante pour expliquer la pathogénie du SARS-CoV-2. Les mécanismes d'*up-* ou de *down-régulation* de l'ACE2 sous IEC et ARA2 sont encore mal connus, ne permettant pas d'établir formellement un effet protecteur ou délétère des IEC et ARA2 dans le contexte de COVID-19. Dans l'attente d'essais thérapeutiques randomisés, les dernières larges études observationnelles vont dans le sens d'un effet neutre voire bénéfique des IEC ou des ARA2 sur la mortalité et la sévérité du COVID-19.

En pratique, les IEC et ARA2, ainsi que les autres antihypertenseurs, doivent être poursuivis ou introduits lorsqu'ils sont indiqués. L'importance des gestes barrières et de la distanciation sociale en prévention primaire d'une infection à SARS-CoV-2 doit être rappelée et particulièrement appliquée chez les patients à risque (âgés, coronariens et insuffisants cardiaques). Les patients cardiovasculaires doivent être éduqués à consulter en cas de symptômes évocateurs d'urgences cardiovasculaires (douleur thoracique, dyspnée aiguë, déficit neurologique focal) : les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès à l'échelle mondiale, et le risque d'une infection à SARS-CoV-2, bien que potentiellement grave, ne doit pas occulter une prise en charge rapide des urgences cardiaques et vasculaires engageant le pronostic vital, même en temps d'épidémie.

Certaines études ont montré que chez les patients hospitalisés pour Covid-19, l'augmentation des formes graves ou même de mortalité associée au traitement par IEC/ARA2, observée en

analyse uni variée, ne persistaient pas après ajustement sur l'âge, le sexe et l'Hypertension Artérielle. Il n'y a pas d'évidence pour un effet protecteur des IEC/ARA2 pour les pneumopathies graves de la Covid-19. Les résultats de cette étude rejoignent ceux de la majorité des autres études publiées en faveur de l'absence d'effet délétère de ces médicaments chez les patients atteints de Covid-19.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les différents résultats des expériences réalisés à travers le monde et il reste à élucider au futur le potentiel effet bénéfique chez les patients initialement sans indication pour un traitement par IEC ou ARA2 atteints de COVID-19 car le niveau des preuves scientifiques reste toujours insuffisant pour se prononcer.

Perspective : Il serait souhaitable de réaliser plus de recherches et études Algériennes plus larges et vastes à fin d'argumenter et justifier les hypothèses déjà cités et comparer les différents résultats.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques :

- [1] Velavan ET Meyer—2020—The COVID- 19 epidemic.pdf. (s. d.).
- [2] Eric, D., Yazdan, Y., Université Paris-Diderot, & Service des maladies infectieuses HopitalBichatt-Claude-Bernard. (2021). Coronavirus et Covid 19.
- [3] Cinaud et al. -2021---Hypertension artérielle ET COVID-19.pdf. (s.d).
- [4] Alexandre Cinaud, Emmanuel Sorbets,et al. Hypertension artérielle et COVID-19. La Presse Médicale Formation.02/10/20.
- [5] KONE, B. D. (2020). LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DE L'INFECTION A SARS-COV-2.
- [6] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. 2020; 11(February).
- [7] Cui J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 34.
- [8] Amir, I. J., &Lebar, Z. (2020). Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio, 31(619), 15.
- [9] <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
- [10] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A, et al. Correspondence Electron microscopy a challenging task. The Lancet,: .100 .
- [11] Prasad S, Potdar VA. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. 2020 ;(May).
- [12] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. Rev Med Interne. 2020 ; 41(6) :375–89.
- [13] Boson, B., Legros, V., Zhou, B., Siret, E., Mathieu, C., Cosset, FL, ... &Denolly, S. (2021). L'enveloppe du SARS-CoV-2 et les protéines membranaires modulent la maturation et la rétention de la protéine de pointe, permettant l'assemblage de particules pseudo-virales. Journal of BiologicalChemistry, 296, 100111.

- [14] Commons FW. File : 3D medical animation coronavirus structure .jpg.
- [15] Jia H.P., Look D.C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005; 79(23):14614–14621. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [16] Wu F., Zhao S., Yu B. *Nature*. (Sous presse); 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. [[Google Scholar](#)]
- [17] Zhang L., Shen F.M., Chen F., Lin Z. *Clin Infect Dis*; 2020. Lin. c1aa112. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [18] Tang X., Wu C., Li X. *NatlSciRev*; 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. nwaa036. [[Google Scholar](#)]
- [19] Das Kumar S. The Pathophysiology , Diagnosis and Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *Indian J Clin Biochem*. 2020 ;
- [20] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [21] Ge XY, Wang N, Zhang W, et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virol Sin* 2016; 31: 31–40. [[Google Scholar](#)]
- [22] Zhou H, Chen X, Hu T, et al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr Biol* 2020; 30: 2196–2203.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [23] World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. *Scientific brief*, 09 July 2020. 2020 ;(March):1–10.
- [24] Xia S., Zhu Y., Liu M. *Cell Mol Immunol*; 2020. Fusion mechanism of 2019nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein; pp. 1–3. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [25] Yu F., Du L., Ojcius D.M. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020; 22(2):74–79. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[26] www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-etmerscov?fbclid=IwAR1fbr7FtjX5h4p6uhC3R8smrpdjqTT1FRc8vpxnUS56syCM4IFa1PISzd8.

[27] Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus 2019 (n-CoV) on 23 January 2020 » [archive] sur [www. Who. In. World Health Organization Coronavirus](http://www.who.int)

[28] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 ; 382(13) :1199–207.

[29] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; 172.

[30] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv.* Published February 9, 2020. Accessed February 18, 2020.

[31] www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19

[32] INSEE données statistiques au 7 mai 2020 sur la mortalité en 2020. Accédé de 20 mai 2020

[33] Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 Prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. Accédé le 11 mai 2020.

[34] ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plaquenil-et-Kaletra-les-traitements-testes-pour-soigner-les-patients-COVID-19-ne-doivent-etre-utilises-qu-a-l-hopital-Point-d-information>.

[35] Wu C., Chen X., Cai Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern.* 2020; 13:e200994. Mar. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

- [36] Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–1062. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [37] Chen T., Wu D., Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 m1091. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [38] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336034/nCoV-weekly-sitrep11Oct20-eng.pdf>. (COV OMS.pdf, s. d.)
- [39] « L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés... » [[Archive](#)], sur [El Watan](#), 18 mars 2020 (consulté le 26 mars 2020).
- [40] « Coronavirus: 16 membres d'une même famille contaminés en Algérie » [[archive](#)], sur [Le Figaro](#), 5 mars 2020 (consulté le 26 mars 2020).
- [41] [Revenir plus haut en :a et b](#) Dib Nassima, « Covid-19: 398 nouveaux cas, 227 guérisons et 11 décès » [[archive](#)], sur [www.aps.dz](#) (consulté le 25 août 2020).
- [42] « Tebboune annonce 12 nouvelles mesures pour lutter contre le coronavirus » [[archive](#)], sur [TSA](#), 17 mars 2020 (consulté le 18 mars 2020).
- [43] « Des milliers d'Algériens encore bloqués à l'étranger » [[archive](#)], sur [L'Est républicain](#), 28 mars 2020 (consulté le 3 avril 2020).
- [44] « Rapatriement de 3699 Algériens sur les 9000 concernés par la 2^e opération » [[archive](#)], sur [aps.dz](#), 24 juillet 2020.
- [45] Stephan—Diagnostic biologique dans l'HTA – Formes secondai.pdf. (s. d.).
- [46] HTA, Une affection cardiovasculaire fréquente aux conséquences sévères. (2018, novembre 2).
- [https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-ha#:~:text=L'hypertension%20art%C3%A9rielle%20\(HTA\)%20est%20une%20maladie%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,exerce%20sur%20les%20parois%20vasculaires](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-ha#:~:text=L'hypertension%20art%C3%A9rielle%20(HTA)%20est%20une%20maladie%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,exerce%20sur%20les%20parois%20vasculaires).
- [47] Y-M HYPERTENSION_ARTERIELLE_BEH.pdf. (S. d.).
- [48] OMS, HTA. (2019). <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

- [49] Dr Jacqueline, & Dr Lyonel. (2019, décembre 17). Causes, symptômes, diagnostic et traitement de L'HTA.
https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_833_hypertens_arteri.htm.
- [50] Cinaud, A., Sorbets, E., Blachier, V., Vallee, A., Kretz, S., Lelong, H., & Blacher, J. (2021). Hypertension artérielle et COVID-19. *La Presse Médicale Formation*, 2(1), 25- 32.
<https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.08.006>.
- [51] Dr Gélard Kierzek. (2020, mars 31). Risque de HTA et coronavirus.
<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-hypertension>.
- [52] Georges JL, Gilles F, Cochet H, Bertrand A, De Tournemire M, Monguillon M, et al. Positive association of Angiotensin II receptor blockers, not angiotensin-converting enzyme inhibitors, with an increased vulnerability to SARS-CoV-2 infection in patients hospitalized for suspected COVID-19 pneumonia. *PlosOne* 2020, en révision. Preprint medRxiv 2020,
- [53] WH.O. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. World Health Organization; 2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330854>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [54] Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA* 2020; 324:168–77.
- [55] Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension: a meta-analysis. *Hypertension* 2020; 76:e13–4,
- [56] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2441–8.
- [57] Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. (2003) *Applied statistics for the behavioral sciences*.
- [58] Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med*. 2020 ; 98(4) :261-5.

- [59] centre d'expertise et de référence en santé publique. (2021). Données COVID 19 par age et sexe au Québec. <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/age-sexe>
- [60] Berghöfer, B. et al. TLR7 Ligands Induce Higher IFN- α Production in Females. *J. Immunol.* 177, 2088–2096 (2006).
- [61] Laffont, S. et al. X-Chromosome Complement and Estrogen Receptor Signaling Independently Contribute to the Enhanced TLR7-Mediated IFN- α Production of Plasmacytoid Dendritic Cells from Women. *J. Immunol.* 193, 5444–5452 (2014).
- [62] Seillet, C. et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling. *Blood* 119, 454–464 (2012).
- [63] Webb, K. et al. Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone Concentration. *Front. Immunol.* 10, 3167 (2019).
- [64] Ziegler, S. M. & Altfeld, M. Human Immunodeficiency Virus 1 and Type I Interferons—Where Sex Makes a Difference. *Front. Immunol.* 8, 1224 (2017).
- [65] Ziegler, S. M. et al. Human pDCs display sex-specific differences in type I interferon subtypes and interferon alpha/beta receptor expression. *Eur. J. Immunol.* 47, 251–256 (2017).
- [66] Meier, A. et al. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat. Med* 15, 955–959 (2009).
- [67] Trouillet-Assant, S. et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Clin. Chem.* <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa089> (2020).
- [68] Spolarics, Z., Pena, G., Qin, Y., Donnelly, R. J. & Livingston, D. H. Inherent XLinked Genetic Variability and Cellular Mosaicism Unique to Females Contribute to Sex-Related Differences in the Innate Immune Response. *Front Immunol.* 8, 1455 (2017).
- [69] Bianchi, I., Lleo, A., Gershwin, M. E. & Invernizzi, P. The X chromosome and Immune associated genes. *J. Autoimmun.* 38, J187–J192 (2012).
- [70] Qu, K. et al. Individuality and variation of personal regulomes in primary human T cells. *Cell Syst.* 1, 51–61 (2015).
- [71] Wang, J. et al. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. *Proc. Natl Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1073/pnas.1520113113> (2016).

- [72] Hewagama, A., Patel, D., Yarlagadda, S., Strickland, F. M. & Richardson, B. C. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immunity* 10, 509–516 (2009).
- [73] Khan, D. & Ansar Ahmed, S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 6, 635 (2015).
- [74] Polanczyk, M. J. et al. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+ CD25+regulatory T cell compartment. *J. Immunol.* 173, 2227–2230 (2004).
- [75] Tyagi, A. M. et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis. *PLoS One* 7, e44552 (2012).
- [76] Pauklin, S., Sernandez, I. V., Bachmann, G., Ramiro, A. R. & Petersen-Mahrt, S. K. Estrogen directly activates AID transcription and function. *J. Exp. Med.* 206, 99–111 (2009).
- [77] Jilma, B. et al. Effects of 17 bêta-estradiol on circulating adhesion molecules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 1619–1624 (2018).
- [78] Hannah, P., Nina M, G., Charles, R., Anna, R., Coziana, C., & Lucy R, W. (2020). Le sexe masculin identifié par la méta-analyse mondiale COVID-19 comme facteur de risque de décès. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19741-6#ref-CR134>.
- [79] Takehiro, T., Mallory K, E., & Akiko, L. (2020). Différences entre les sexes dans la réponse immunitaires qui sous-tendent les résultats de la Covid 19. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2700-3>.
- [80] Pauline, G. (2020). Pourquoi les hommes sont-ils plus malades que les femmes. <https://www.ledevoir.com/societe/sante/584949/pourquoi-la-covid-19-frappe-plus-fort-chez-les-hommes>.
- [81] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
- [82] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARSCoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020; e205394. Doi: 10.1001/jama 2020

- [83] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8(4):e21.
- [84] MuthiahVaduganathan, M.D., M.P.H., OrlyVardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D.,Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Scott D. Solomon,M.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 avril 23, 2020.
- [85] Zeng Z, Sha T, Zhang Y, et coll. Hypertension chez les patients hospitalisés avec COVID-19 à Wuhan, Chine : une étude observationnelle rétrospective 2020.
- [86] Dr NGUESSAN et Dr KHELIFI Houria, RAPPORT DE SITUATION SUR L'EPIDEMIE DU COVID-19 EN ALGERIE 2020
https://www.google.com/search?q=prevalence+du+covid+19+en+algerie&tbm=isch&ictx=1&tbs=rimg:CXOI4N2Po68iIghziODdj6OvIioSCXOI4N2Po68iEXIRCRwKFlt_1&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwi4-62Es4PzAhXnEWMBHT2eBWIQIRx6BAgAEAQ&biw=1349&bih=625#imgrc=S3JsPb3NAuqZaM
- [87] J-B.de Fréminville et Azizi M, Inhibiteurs du système rénine-angiotensine au cours du Covid-19 : protecteurs ou dangereux ? 2020
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366957/>
- [88] Féerrario CM, jessup J, Chappell MC, et all. Effet de l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de angiotensine 2 sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine cardiaque 2 (2020)
- [89] 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 ; 395:497-506.
- [90] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9.

- [91] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323:1061-9.
- [92] Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and Mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020:S0091-6749(20)30495-4
- [93] Dr. Liji Thomas, MD. Niveau bas de potassium dans la maladie Covid-19, 17 Juin 2020 <https://www.news-medical.net/news/20200617/21103/French.aspx>
- [94] Wenzhong Liu et Hualan Li, Covid-19 : Le Coronavirus SARS-CoV-2 attaque-t-il l'hémoglobine ? 20 Mai 2020 https://www.sciencesetavenir.fr/sante/systeme-sanguin/covid-19-le-coronavirus-sars-cov-2-s-attaque-t-il-a-l-hemoglobine_143630
- [95] Johann Morelle, Arnaud Devresse, Nathalie Demoulin, Valentine Gillion, Eric Goffin, Nada Kanaan, Laura Labriola, Michel Jadoul Publié dans la revue de : Mai 2020 . COVID-19, rein et maladies rénales <https://www.louvainmedical.be/fr/article/covid-19-rein-et-maladies-renales>
- [96] Camelia C. DIACONU, COVID-19 ET L'HYPONATREMIE. Sept 2020 <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2020/09/00.Editorial.pdf>
- [97] W. Ben Kridis 1,*, O. Boudawara 1, M. Haj Slimen2, A. Khanfir 1 1 Service de carcinologie médicale, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie, 2020 <https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725520302522>
- [98] Pr Philippe Chanson, Le Covid-19 peut être associé à un risque élevé d'hyperthyroïdie 21/09/2020 <https://www.egora.fr/actus-medicales/infectiologie/61168-le-covid-19-peut-etre-associe-a-un-risque-eleve-d-hyperthyroidie>
- [99] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2493936-dosage-creatinine-creatininemie-urinaire-serique-norme-elevee-faible/>

ANNEXES

Fiche clinique Covid-19

Date de notification: _____

Médecin déclarant: _____

Etablissement déclarant: _____

Nom de l'établissement: _____ Wilaya: _____

Détecté au point d'entrée: oui non inconnu si oui, date: _____

Partie 1 : Identification du patient

Nom: _____ prénom: _____

Date de naissance: _____ ou Age: _____ en année

Si < 01 an: _____ en mois si < 01 mois: _____ en jours

Sexe: masculin féminin

Adresse exacte du patient: _____

Partie 2 : Informations clinique

Date d'apparition des 1^{ers} symptômes: 23/06/20

Date de consultation du patient: 28/06/20

Lieu de prise en charge initiale du patient: CHU EHU EHS EPH Polyclinique

Salle de soins Clinique privée Cabinet privé Autres

Date d'hospitalisation: 28/06/2020

Service d'hospitalisation: CHX

Mode d'admission: 1-Evacuation 2-Urgence 3-Consultation

Si par évacuation préciser: _____

Date d'isolement: _____

Symptôme du patient:

1-Fièvre <input checked="" type="checkbox"/>	6-Essoufflement <input type="checkbox"/>	11-douleurs articulaires <input type="checkbox"/>
2-Asthénie <input checked="" type="checkbox"/>	7-Diarrhée <input type="checkbox"/>	12-douleurs abdominales <input type="checkbox"/>
3-Toux <input checked="" type="checkbox"/>	8-Nausée / vomissement <input type="checkbox"/>	13-irritabilité <input type="checkbox"/>
4-Maux de gorge <input checked="" type="checkbox"/>	9-céphalée <input checked="" type="checkbox"/>	14-confusion mentale <input type="checkbox"/>
5-Écoulement nasal <input type="checkbox"/>	10-douleur musculaires <input checked="" type="checkbox"/>	15-Autres <input type="checkbox"/>

Si autres préciser: _____

2021/9/15

Fiche clinique du Covid 19

Medico - Chirurgicale - Gynéco - Obstétrique - Laboratoire - Consultations Spécialisées - Imagerie Médicale

Date D'examen: _____

Examen demandé par: _____

TDM THORACIQUE

TECHNIQUE: L'examen a été réalisé en acquisition hélicoïdale axiale en coupes jointives de 03 mm après un repérage sur un topogramme numérique, sans de produit de contraste.

- Nettoyage du scanner avec un produit désinfectant selon les recommandations d'hygiène

RESULTAT:

- En fenêtre parenchymateuse:
 - Lesions pulmonaires bilatérales et asymétriques de topographie périphérique et sous pleural de verre dépoli nodulaire réparties sur environ (50%) de surface.
 - Absence d'épanchement pleural.
- En fenêtre médiastinale:
 - Absence de tout syndrome de masse intra ou extra-médiastinale.
 - Absence d'adénopathie médiastinales.
 - Les différentes structures vasculaires médiastinales sont de calibre normal.
 - Absence d'anomalie de la bifurcation trachéale.
 - Silhouette cardiaque de taille normale de densité homogène.
 - Absence d'anomalie diaphragmatique.

CONCLUSION: L'exploration scanographique thoracique en faveur de:

- Lesions pulmonaires bilatérales et asymétriques évocatrices du COVID-19 classées étendues (50%).

Confraternellement

Examen réalisé par: _____

2021/9/7

Tomodensitométrie du Thorax

Institut Pasteur d'Algérie

Annexe de Constantine

Recherche du Nouveau Coronavirus (SARS-CoV 2)

Prélèvement

ID: C 8609/20

Type de prélèvement: Frottis/ponction nasopharyngé

Date de prélèvement: NP

Date de réception: 04/06/2020

Origine: EPH E: BIR Constantine

Patient

Nom: _____

Prénom: _____

Age: _____

Résultat de la détection par RT-PCR temps réel

nCoV: Gène ORF 1ab: _____ POSITIF

Gène N: _____ POSITIF

Observation

Présence d'infection par le SARS-CoV 2

Pr. F. Khetifa

Professeur KHELLAF Foudil
Institut Pasteur d'Algérie
Annexe de Constantine

*N'est ouvert à l'analyse que l'échantillon reçu en laboratoire

Test PCR

ABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER - EL-BIR
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

NOM : [REDACTED] N° : [REDACTED] SERVICE : [REDACTED]
 PRÉNOM : [REDACTED] LIT : [REDACTED]

PLASMA - SÉRUM				LCR			URINES		
Paramètres	Normales	Résultats	Paramètres	Normales	Résultats	Paramètres	Normales	Résultats	
Sodium	135-145 mEq/L	142	Ph. Alcalines	98-278 UI		Volume			
Potassium	3.5-5 mEq/L	3.39	Ph. Acides	< 9 UI		pH	5-7.2		
Chlore	98-107 mEq/L		TGO	5-40 UI		Citronne	0		
Ca2	2.2-2.8 mEq/L		TGP	5-40 UI		Sodium	40-220 mEq/L		
Uree	0.15-0.42 g/L		LDH	220-440 UI		Potassium	25-125 mEq/L		
Glucose	0.80-1.10 g/L	1.40	CPK	25-170 UI		Uree	12-25 g/24h		
Creatinine	5-12 mg/L	0.9	Amylase	< 130 UI		Glucose	0		
Calcium	90-105 mg/L		Lipase	< 190 UI		Creatinine	1800 mg/24h		
Phosphore	30-40 mg/L		HBDH	72-182 UI		Calcium	180-300 mg/24h		
Acide urique	40-80 mg/L		Gamma GT	11-50 UI		Phosphore	250-1000 mg/24h		
Alanine T	0-10 mg/L		G6PD	4-13 UI		Ac urique	100-800 mg/24h		
Aspartate D	1 mg/L					Amylase	< 850 UI/L		
Bilanes	85-75 g/L					Albumine	0		
Protéine	35-45 g/L					Microalb	0-30 mg/24h		
TGO	1-3 g/L								
TGP	3-6 g/L								
LDH	5-9 g/L								
CPK	9-13 g/L								
Amylase	4-6 g/L								
Lipase	285 pncatL								
HBDH	35-25 mg/L								
Gamma GT	85-100mg								
G6PD	40-100mg								
	5-20%								

BILLAN LIPIDIQUE	
Cholestérol	1.50-2.10 g/L
Triglycérides	0.70-1.50 g/L
C-HDL	> 0.38 g/L
C-HDL	< 1.30 g/L
Apo A1	< 1.20 g/L
Apo B	< 1.20 g/L
LP(a)	< 0.25 g/L
IgE	
Homocyst H	
Homocyst F	

Observation : [REDACTED]

SIGNATURE : [REDACTED]

DATE : 3/6/2020

2021/9/14

Bilan général du patient

عبد الحفيظ بوجمعة - قسنطينة
ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER Dr. AB

Nom : [REDACTED] Prénoms : [REDACTED] AGE : [REDACTED]
 Entrée le : [REDACTED]

MOIS de : [REDACTED]

Jours de maladie :

URINES	T.A	POULS	T°
2.000	25 29	140 170	40°
1.500	15	100	39°
1.000	10	80	38°
500	5		37°
0	0	0	0

RYTHME CARDIAQUE : [REDACTED]

TRAITEMENTS

Nature	Date	Voie
Hydroxychloroquine	03/06/20	Oral
Aspirine	03/06/20	Oral
Paracétamol	03/06/20	Oral

Examens Symétrique à l'Entrée

URINES	SANG
Chimie : - D - Alb - Sucr - Acétone - Pigme - Béta - Urobiline - Urobilino - Chlorures - Uree Cult-Bactériol.	Uree Glycémie Cholestérol BW K1 H M F N OR HB VS GB PE PB M

BILAN ÉVOLUTIF

20

TE 8
UDI

CTX

[REDACTED]

المؤسسة العمومية الاستشفائية د عبد الحفيظ بوجمعة - قسنطينة
 ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER Dr. ABDELHAFID BOUDJEMAA - CONSTANTINE

DOSSIER DE MALADE

06/06/2020

SERVICE DU: _____

NOM: _____ SALLE: _____ LIT N°: _____

PRENOMS: _____

PROFESSION: _____

DATE DE NAISSANCE: _____

LIEU DE NAISSANCE: _____

DOMICILE: _____

ENTRÉE-LE: _____

SORTIE-LE: _____

ADRESSE PAR: _____

DIAGNOSTIC: _____

CLASSEMENT: _____

DM: _____

FC: _____

ETAT À L'ENTRÉE: _____

ETAT À LA SORTIE: _____

PCR (+)

TRAITEMENTS SUBIS: _____

COMPLÉMENTAIRES

DATE	NATURE DE L'EXAMEN	RÉSULTATS
06/06/2020	Jr de TRT → ASA → Appétit → bonne tolérance du TRT → sangs et CS → H: stable, pas de fièvre → AS: R. et S. à l'effort, ASL, KVS, S. à l'effort normal → F: de 100 à 120 bpm, S. à l'effort → S: stable à 100 bpm, S. à l'effort → S: stable à 100 bpm, S. à l'effort	
06/06/2020	Jr de TRT R.E.G Appétit Dyspnée à l'effort. Sa O2 à 92% et S. à l'effort de 100 bpm Bonne tolérance au TRT	
07/06/2020	Jr de TRT → ASA → Régulation de l'appétit → Appétit → Pa: stable à 100 bpm → S: stable à 100 bpm TS normal	
09/06/2020	Jr de TRT R.E.G, Appétit, sangs	

2021/9
NOTE 8
A FENDI

Dossier du malade avec le suivi quotidien

Ettablissement Public Hospitalier EL.BIR - Constantine

Division: **CTX**

Médecin Traitant M: _____

Analyse Clinique N°: **VS**

Examen Demandé: _____

Nom du Malade: _____

Age: _____ Profession: _____

Salle: _____ Lit N°: _____

Diagnostic: _____

Jour de la Maladie: _____

EL.BIR le: _____ 20

Le Médecin Traitant: _____

Ettablissement Public Hospitalier EL.BIR - Constantine

EXAMEN N°: **2319**

Du Registre du Laboratoire
EL.BIR le: **28/06** 20**20**

Vitesse de Sédimentation
1 Heure: **112** mm
2 Heures: _____ mm

Résultats: _____

Le Chef du Laboratoire: _____

Université des frères Mentouri Constantine 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

**Département de biochimie et de biologie
cellulaire et moléculaire**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention

Diplôme Master2 LMD

Biochimie Appliquée

THEME :

L'hypertension artérielle HTA dans le cadre du covid19

Présenté par : FENDI Nehla et ZEMMOUCHI Sami Ramzi

RESUME :

Objectif : l'objectif de notre travail est de déterminer que le taux des patients atteints au Covid-19 ayant une hypertension artérielle a été plus élevé par rapport aux patients covid19 ayant d'autres comorbidités associées, ainsi que comparer le profil biologique de ces deux derniers.

Pour se faire nous avons effectué une étude rétrospective qui a été réalisée au niveau du service des maladies infectieuses à l'EPH EL-BIR Constantine sur les dossiers de 225 patients.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur un ensemble de 225 patients, 127 hommes et 98 femmes hospitalisés au sein du service des maladies infectieuses à l'EPH EL-BIR d'une période allant de Avril 2020 jusqu'au Janvier 2021 sans distinction d'âge.

Résultats : La collecte du bilan fait et suivi régulièrement, nos résultats ont montré que la moitié des patients (56.4 %) était de sexe masculin avec une dominance d'âge >50 ans (67.1%). Concernant les comorbidités, (65.49 %) des patients avaient au moins une comorbidité médicale, dont la comorbidité la plus fréquente est l'hypertension artérielle (30.7%), suivi par le diabète (22.2%), l'asthme 4.9%), la thyroïde (3.1%), la cardiopathie (2.7%), l'anémie (1.8%) et les maladies rénales 0.09%.

Conclusion : A partir de cette étude on peut conclure que les patients ayant une hypertension artérielle pourront développer des formes plus sévères de la Covid-19 qui risquent d'altérer leurs vies par rapport aux patients non atteints de cette pathologie. Cette dernière pourra être considérée comme un facteur de risque de sévérité et de mortalité par la Covid-19.

Mots clés : COVID-19, HTA, SRAA,