

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Amar Telidji – Laghouat
Faculté de Médecine



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

Infection SARS-CoV-2 chez la femme enceinte : profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutifs, sur 35 cas au Niveau de l'EHS Mère et Enfant Laghouat et service de Covid EPH Laghouat

Réalisée par :

MADNI Zineb

BOUDEFFEUR Wassila

JURY :

- **Encadré par : BENSAXHRIA Lamia**
- **Président : BENMEDIOUNI Farouk**
- **Examineur : BENZIANE Ibrahim**

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

Nous remercions tout d'abord, ALLAH qui nous a donné la force et le courage de terminer notre cycle d'études et élaborer ce modeste travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes sans lesquelles ces années d'études n'auraient été que le pâle reflet de celles que nous avons passées.

Nos sincères remerciements à nos encadrants : DrBENSAKHRIA qui est la cause essentielle de la finalisation de ce mémoire, après ALLAH, son encadrement exceptionnel, sa patience, rigueur et disponibilité.

Enfin nous remercions aussi tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire, ainsi que tous qui ont participé à notre formation.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

Je dédie ce travail aux Etoiles qui éclairent ma vie, à ma plus grande source d'amour, de tendresse et d'inspiration : mes parents Bouzouada Madni et Fatiha Chaouli

Vous m'avez donné la vie, comblé d'amour, doté d'une éducation digne, inculqué le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

En témoignage reconnaissant de vos sacrifices, de votre soutien indéfectible, des nuits blanches et du stress que vous avez enduré avec moi tout au long de mes études, je vous offre ce très modeste travail, qui est en très grande partie le vôtre.

Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur et quiétude de l'esprit.

A mon frère Madni Mohammed et mes sœurs, Madni Houda, Ouissal, Achoura et Selma

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude.

Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille dans l'amour le respect et le courage

Que notre Seigneur vous garde, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Aux familles Madni et Chaouli

Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé, vous avez toujours été là dans les moments de joie et de tristesse

Que ce travail soit témoignage de ma profonde affection, de ma reconnaissance pour votre soutien durant toutes ces années d'études, et D'une manière très particulière a mes tantes Dr Kheira et Dr Amel pour leur soutien et leur encouragements durant tout mon parcours

A mes amis : Kheira, Maroua, Katia, Sarah, Lina,

A mes camarades internes du Laghouat et mon binôme Wassila

Bien que notre amitié ait pris naissance sur les bancs de la faculté de médecine, elle paraît éternelle. Votre amitié donne de la couleur à mon parcours. Avec vous à mes côtés, aucune route ne semble trop longue.

A la sœur que je n'ai jamais eue, ma meilleure amie Kheira

Pour ta gentillesse, ta tendresse, pour le soutien dont tu m'as fait preuve le long de ces 14 ans. Nous avons marché ensemble à travers les étapes les plus importantes de nos vies, je te dédie chère copine au grand cœur ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur

À tous mes enseignants depuis mon existence, ainsi qu'à toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail.

Zineb



DEDICACE :

*Aucun mot ne peut exprimer mes sentiments de gratitude,
d'amour, de respect ou d'appréciation.*

Je dédie ce modeste travail :

*À ALLAH le tout Puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans
le bon chemin.*

*Aux étoiles qui éclairent ma vie, à ma plus grande source
d'amour, de tendresse et d'inspiration : mes parents, mes frères et
sœurs.*

À tous mes amis, collègues de promotion.

À vous cher lecteur.

BOUDEFFEUR Wassila

Sommaire

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	11
Liste des Figures	13
Liste des tableaux.....	15
Introduction.....	17
INTRODUCTION	18
Objectifs de l'étude :	19
1. Objectif principal :.....	19
2. Objectifs secondaires :.....	19
Partie Théorique.....	20
Chapitre I : SARS – CoV -2 : Connaissances actuelles.....	21
I. Historique des coronavirus :.....	22
1. Les coronavirus :	22
2. Coronavirus émergents :.....	23
2.1. SARS-CoV :	23
2.2. MERS-CoV :	23
2.3. SARS-CoV-2 :	23
II. Caractéristiques virologiques du Sars-cov-2 :.....	23
1. Structure du virus :	23
2. Génome :	24
3. Principaux variants du SARS-CoV-2 :.....	25
III. Caractéristiques épidémiologiques :.....	26
1. Contagiosité :.....	26
2. Origine et réservoir :.....	27
3. La période d'incubation :	27
4. Voies de transmission :.....	27
4.1. Transmission aérienne :	28
4.2. Transmission oro-fécale :.....	28
4.3. Transmission oculaire :.....	28
4.4. Transmission mère enfant :.....	29

4.5. Autres modes de transmissions :	29
5. Caractéristiques démographiques de la population atteinte :	29
5.1. Taux de létalité :	29
5.2. Etude de la population atteinte selon le sexe :	30
5.3. Etude de la population atteinte selon l'âge :	31
5.4. Etude de la population atteinte selon le terrain :	31
5.5. Etude de la population des femmes enceintes :	32
IV. Pathogénie de SARS COV 2 : Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication	33
1. Voies de transmissions :	33
2. Pénétration du virus dans la cellule hôte :	33
3. Cycle de réplication :	34
V. Physiopathologie de la Covid-19 :	36
1. Chez la population générale :	36
1.1. Rôle de l'immunité pendant la COVID-19 :	36
1.1.1. Réponse immunitaire antivirale (Une réponse immunitaire inadaptée) :	37
Réponse antivirale immédiate :	37
Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :	38
1.1.2. Particularités de la réponse immunitaire dans les cas sévères (Mécanismes de la défaillance et des complications multiviscérales) :	41
1.1.3. Coagulopathie et thrombose (Une maladie pro-thrombotique) :	42
1.2. Facteurs de risque :	43
1.3. Niveaux de sévérité :	44
2. Chez la femme enceinte :	46
2.1. Les modifications du système cardio-respiratoire :	46
2.2. Les modifications du système immunitaire :	46
Chapitre II : Diagnostic de la COVID-19	48

I.	Définition des cas :	49
1.	Cas possible (Suspicion de cas d'infection COVID-19) :	49
2.	Cas probable :	49
3.	Cas confirmé :	49
II.	Diagnostic clinique de la COVID-19 :	50
III.	Diagnostic biologique de la COVID-19 :	51
1.	Diagnostic direct : Biologie moléculaire :	51
1.1.	RT-PCR :	51
1.1.1.	Spécificité :	52
1.1.2.	Sensibilité :	52
1.2.	Test antigénique :	52
2.	Diagnostic indirect (Tests sérologiques) :	53
3.	Autres signes biologiques atypiques :	53
IV.	Diagnostic radiologique de la COVID-19 :	54
1.	Radiographie thoracique :	54
2.	Échographie thoracique :	54
3.	Scanner thoracique :	54
3.1.	Aspects scanographiques chez la population générale :	54
3.1.1.	Présentation scanographique typique :	54
3.1.2.	Aspects scanographiques atypiques :	55
3.1.3.	Signes TDM de gravité :	56
3.2.	Place du scanner thoracique chez la femme enceinte :	57
V.	EVOLUTION / pronostic :	58
1.	Clinique :	58
1.1.	Chez la population générale :	58
1.2.	Chez la femme enceinte :	60
2.	Biologique :	60
2.1.	Suivi du profil biologique des patients diagnostiqués pour la COVID-19 :	60

2.2. Séquelles métaboliques « COVID LONG » :	64
Chapitre III : Traitement	66
I. Traitement : principales modalités thérapeutiques.....	67
1. Traitements actuels :	67
2. Modalités de prise en charge :	68
II. Prise en charge spécifique chez les femmes enceintes :	68
1. Surveillance de la grossesse :	68
1.1. Évaluation clinique : signes d'aggravation :	68
1.2. Évaluation biologique : suivi virologique et sérologique.....	68
1.3. Évaluation échographique :	69
1.4. Évaluation psychiatrique :	69
2. Prise en charge thérapeutique :	69
2.1. Mesures générales :	69
2.2. Les médicaments autorisés :	70
2.2.1. Hydroxychloroquine et grossesse :	71
2.2.2. Azithromycine et grossesse :	72
2.2.3. Antiviraux :	72
2.2.4. Place de la corticothérapie :	73
2.2.5. Place de la thromboprophylaxie :	73
3. Prise en charge obstétricale :	75
3.1. La décision de l'accouchement :	75
3.2. Accouchement par voie basse :	75
3.3. La césarienne :	77
3.3.1. Déroulement de l'accouchement par césarienne	77
3.3.2. Anesthésie :	78
4. La prise en charge dans le post-partum :	78
5. Prise en charge du nouveau-né :	78
□ L'allaitement :	79

III.	Prophylaxie :.....	79
1.	Mesures de prévention :	79
2.	La vaccination :	81
□	Vaccination des femmes enceintes contre la COVID-19 :	82
IV.	Le protocole thérapeutique spécifique pour la prise en charge des femmes enceintes confirmées COVID-19 au Algérie:	82
Partie Pratique.....		87
Chapitre III : Matériels et Méthodes.....		88
I.	Type d'étude et période d'étude :.....	89
II.	Population d'étude :.....	89
III.	Critère d'inclusion :.....	89
IV.	Critère de non inclusion :	89
V.	Collection des données :.....	89
VI.	Analyse des données :	90
VII.	Les paramètres étudiés :	90
Chapitre IV : Résultats.....		91
I.	Données épidémiologiques :	92
1.	Selon l'âge :.....	92
2.	Selon les antécédents médicaux :	92
3.	Selon la parité :.....	93
4.	Selon le terme de la grossesse lors du diagnostic :	94
II.	Critères de diagnostic :	95
1.	Selon les signes cliniques à l'admission :	95
2.	Selon les paramètres vitaux :.....	96
3.	Selon le résultat positif au test de dépistage a l'admission :	97
4.	Selon le résultat du scanner thoracique :.....	97
5.	Selon leurs nécessités d'hospitalisation en réanimation :	98
III.	Paramètres biologiques :	99
IV.	Prise en charge :	100
1.	Prise en charge médical :.....	100
2.	Prise en charge obstétricale :.....	102
2.1.	Le mode d'accouchement :.....	102
2.2.	Selon l'indication de césarienne :.....	102

V.	Complications :.....	103
1.	Complications maternelles :.....	103
1.1.	Complications Générales :.....	103
1.2.	Complications Obstétricales :.....	104
2.	Complications fœtales :.....	105
VI.	Pronostic maternel :.....	105
VII.	Pronostic fœtal :.....	106
1.	Taux de létalité :.....	106
2.	Le poids de la naissance :.....	107
3.	Indice d'Apgar à la 1ere et la 5eme minute :	107
Chapitre V : Discussion		109
I.	Difficultés et limites de l'étude :	110
II.	Discussion :	110
Conclusion :		116
RECOMMANDATIONS :		117
Bibliographies		118
Annexe 1:		130
Annexe 2:		131
Annexe 3:		133
Résumé :.....		138
Abstract:		140
ملخص.....		142

Liste des abréviations

ACE2 : Angiotensin-converting Enzyme 2.	GPIP : Groupe de pathologie Infectieuse Pédiatrique.
ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2.	GR : taux de globules rouges.
ADH : antidiuretic hormone.	GSCF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor.
ALAT : alanine aminotransférase.	HAS : Haute Autorité de Santé
Alb : Albumine.	HB : Hémoglobine.
ALT : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase.	HBPM : héparine de bas poids moléculaire.
AND : Acide désoxyribonucléique.	HCQ : Hydroxycloquine.
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.	HE : Hémagglutinine.
AP-1 : Proteine Activatrice-1	HR : Hazard Ratio.
ARN : Acide ribonucléique	IFN-1 : Interféron 1.
ASAT : aspartate aminotransferase	IFNAR : Interferon- α/β receptor.
BNP : brain natriuretic peptide	IgG : Immunoglobulines G.
BT : Bilirubine Totale.	IgM : Immunoglobulines M.
CCL2 : C-C Motif Chemokine Ligand 2.	IL : Interleukine.
CCL7 : C-C Motif Chemokine Ligand 7.	IL10 : Interleukine 10.
CCL8 : C-C Motif Chemokine Ligand 8.	IL2 : Interleukine 2.
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée.	IL3 : Interleukine 3.
CK : créatine kinase	IL6 : Interleukine 6.
CK-MB : Creatine Kinase-Myoglobin Binding.	IMC : index de masse corporelle.
COVID-19 : coronavirus disease 2019	IRF : Interferon regulatory factor.
Cp : comprimé.	ISG : interferon-stimulated genes.
CPK : Créatine phosphokinase.	ISUOG : International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.
CRP : C Reactive Protein.	IV : Intraveineux.
Ct : Le cycle threshold.	JAK-STAT : Janus kinase and signal transducer and activator of transcription.
CXCL16 : C-X-C motif chemokine ligand 16.	K : kaliémie.
CXCL17 : C-X-C motif chemokine ligand 17.	LDH : Lactate Déshydrogénase.
CXCL9 : C-X-C motif chemokine ligand 9.	LPV/r : lopinavir/ritonavir.
E : Protéine de l'enveloppe.	M : Protéine de la Membrane.
ECG : électrocardiogramme.	MCP1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1.
ECMO : Oxygénation extracorporelle de membrane.	MDA5 : Melanoma Differentiation-Associated Protein 5.
eGFR : Débit de filtration glomérulaire.	MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.	MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.
EMA : Agence Européenne des Médicaments.	MIP1A : Macrophage Inflammatory protein-1 Alpha.
FC : fréquence cardiaque.	MIU : mort in utero
FDR : facteur de risque.	N : Protéine de la Nucléocapside.
FFP2 : pièce faciale filtrante.	N/L : neutrophiles sur lymphocytes.
Fg : taux de fibrinogène.	NF-κB : Nuclear Factor-Kappa B.
FiO2 : Fraction inspirée en Oxygène.	NFS : numération de formule sanguine.
FR : fréquence respiratoire.	
GB : taux de globules blancs.	
Gly : Glycémie.	

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

NK : Natural killer.

NLR : récepteurs Nod-Like.

NT-proBNP : N-Terminal proB-type Natriuretic Peptid.

OFSP : office fédéral de la santé publique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OR: Odds Ratio.

ORF: Open Reading Frames.

ORF1a: Open Reading Frames 1a.

ORF1b: Open Reading Frames 1b.

P/L : plaquettes sur lymphocytes.

PaO₂ : Pression partielle d'oxygène.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PCT : Procalcitonine.

PL : Phosphatase alcaline.

PP1a : Protein Phosphatase 1a.

PP1ab : Protein Phosphatase 1ab.

PRR : Pattern Recognition Receptor.

RAAS: Renin–Angiotensin–Aldosterone System.

RCIU : retard de croissance intra-utérine

RdRP: RNA-dependent RNA polymerase.

RIG-1: Retinoic Acid-Inducible Gene I.

RRR : réduction du risque relatif.

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.

S : Protéine de Spicule (Spike).

SA : semaine d'aménorrhée.

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

Sd : syndrome.

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë.

SFN : Société Française de Néonatalogie.

SHA : solution hydro alcoolique.

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise.

SMFM: Society for Maternal Fetal Medicine.

SPC : Syndrome Post-COVID.

SpO₂ : Saturation Pulsée en Oxygène.

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone ;

SSGO : Société Suisse de Gynécologie Obstétrique.

STAT-1 : Transducteur de Signal et l'Activateur de la transcription-1.

TA : Tension Artérielle.

TBK-1 : TANK-binding kinase 1.

TCA : Temps de Céphaline Activée.

TCD: T Cluster of Differentiation.

TDM: Tomodensitométrie.

TEV: thromboembolie veineuse.

TGF-β: Transforming Growth Factor beta.

TH2: T helper cell type 2

TH1: T helper cell type 1.

TIM-3 : T cell immunoglobulin mucin-3.

TLR: Toll-Like Receptors.

TMPRSS: transmembrane protease Serine 2.

TNF-α: Tumor Necrosis Factor α.

TP : Temps de Prothrombine.

TRIM25 : tripartite motif-containing protein25.

VS : vitesse de sédimentation.

γ-GT : gamma glutamyl-transférase ; IL-6, interleukine 6.

Liste des Figures

Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2.....	24
Figure 2 : Organisation génomique du SARS-CoV-2.....	24
Figure 3 : caractéristiques de trois variants préoccupant du SARS-CoV-2	27
Figure 4 : évolution du taux de létalité de la COVID-19 en Algérie et au monde en fonction du temps COVID-19, coronavirus disease 2019	30
Figure 5 : Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2.	35
Figure 6 : Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.	53
Figure 7 : radiographie thoracique standard montrant des condensations alvéolaires bilatérales	54
Figure 8 : Présentation scanographique typique de pneumonie COVID-19.....	55
Figure 9:Présentation nodulaire de pneumonie COVID-19 chez une femme de 33 ans.	56
Figure 10:Présentation atypique de pneumonie COVID-19.	56
Figure 11:Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19.	57
Figure 12: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.....	92
Figure 13 : La répartition des patientes selon les ATCD médicaux.	93
Figure 14: la répartition des patientes selon la parité.....	93
Figure 15: la répartition des patientes selon le terme de la grossesse.....	94
Figure 16 : la répartition des patientes selon les signes cliniques à l'admission.	95
Figure 17 : la répartition des patientes selon les signes vitaux à l'admission.	96
Figure 18 : la répartition des patientes selon le test de confirmation.....	97
Figure 19 : La répartition des patientes selon le résultat du scanner thoracique.	98
Figure 20: La répartition des patientes selon leurs nécessité d'hospitalisation en réanimation.	98
Figure 21: Répartition des cas selon les paramètres biologiques.....	99
Figure 22: Répartition des cas selon leurs prise en charge médical.....	100
Figure 23 : Répartition des cas selon l'administration de l'oxygénothérapie durant l'hospitalisation.	101
Figure 24: la répartition des patientes selon le mode d'accouchement.	102

Figure 25: Répartition des patientes selon l'indication de césarienne.	103
Figure 26: Répartition des cas selon les complications maternelles générales..	104
Figure 27 : Répartition des cas selon les complications maternelles obstétricales.	104
Figure 28: La répartition des nouveaux nés des patientes selon les complications fœtales.	105
Figure 29 : La répartition des patientes selon l'évolution maternelle.	106
Figure 31: Taux de létalités nouveau-nés	106
Figure 32: La répartition des nouveau-nés des patientes selon le poids de la naissance.	107
Figure 33: La répartition des nouveaux- nés des patientes selon l'Indice d'Apgar à la 1ere et la 5eme minute.	108

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des coronavirus responsables d'infections humaines..	22
Tableau 2 : caractéristiques de trois variants préoccupant du SARS-CoV-2	26
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques habituelles de la gravité de la COVID-19.	45
Tableau 4 : Les manifestations cliniques du COVID 19 chez la femme enceinte	50
Tableau 5 : Critères OMS des formes cliniques de la COVID-19	59
Tableau 6: signification clinique des paramètres biologiques analysés dans le cadre de la COVID-19.	61
Tableau 7 : Traitements pouvant ou non être utilisés lors de l'accouchement de la femme enceinte touchée par la COVID-19.....	70
Tableau 8: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.	92
Tableau 9: La répartition des patientes selon les ATCD médicaux.....	92
Tableau 10: la répartition des patientes selon la parité.	93
Tableau 11: la répartition des patientes selon le terme de la grossesse.....	94
Tableau 12: la répartition des patientes selon les signes cliniques à l'admission.	95
Tableau 13: la répartition des patientes selon les signes vitaux à l'admission.	96
Tableau 14 : la répartition des patientes selon le test de confirmation.	97
Tableau 15: La répartition des patientes selon le résultat du scanner thoracique.	97
Tableau 16: La répartition des patientes selon leurs nécessité d'hospitalisation en réanimation.	98
Tableau 17 : Répartition des cas selon les paramètres biologiques.	99
Tableau 19: Répartition des cas selon leurs prise en charge médicale.....	100
Tableau 20: Répartition des cas selon l'administration de l'oxygénothérapie durant l'hospitalisation.....	101
Tableau 21: la répartition des patientes selon le mode d'accouchement.	102
Tableau 22: Répartition des patientes selon l'indication de césarienne.....	102
Tableau 23: Répartition des cas selon les complications maternelles générales.	103

Tableau 24: Répartition des cas selon les complications maternelles obstétricales.	104
Tableau 25: La répartition des nouveaux nés des patientes selon les complications fœtales.	105
Tableau 26 : La répartition des patientes selon l'évolution maternelle.....	105
Tableau 27: Taux de létalité chez les nouveau-nés	106
Tableau 28: la répartition des nouveau-nés des patientes selon le poids de la naissance	107
Tableau 29: La répartition des nouveau-nés des patientes selon l'Indice d'Apgar à la 1 ^{ère} et la 5 ^{ème} minute.	107



Introduction



INTRODUCTION

En décembre 2019, Une nouvelle souche de coronavirus appelée SARS (severe acute respiratory syndrome) -CoV-2 ou COVID-19 était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine responsable de syndrome de détresse respiratoire.

Ce virus émergent appartient à la famille déjà connue des coronavirus, qui comporte notamment le MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient, 2012) et le SARS-CoV (2002-2003).

Il est actuellement responsable d'une pandémie déclaré par l'OMS comme une situation d'urgence en matière de sante publique le 30 janvier 2020. Le 12 mars 2020, l'OMS a déclaré la Covid-19 comme une pandémie.

L'Algérie, comme le reste du monde a été atteinte plus tard, le premier cas d'infection au SARS-Cov2 a été confirmé par l'Institut Pasteur le 25 février 2020 Depuis lors, l'épidémie en Algérie a entraîné plus de 200 000 cas et causé plus de 5500 décès au 31 aout 2021.

Les femmes enceintes représentent une population particulière qui nécessite une grande attention en raison des changements physiologiques touchant l'appareil cardiorespiratoire et le système immunitaire pendant la grossesse qui les rendent plus susceptibles au virus .mais l'effet du SRAS-CoV-2 sur la grossesse n'est pas encore clair, et les données sur les conséquences de ce virus sur la femme enceinte et le fœtus sont limitées ; ce qu'il a engendré beaucoup d'interrogations sur l'éventuels complications materno-fœtales.

Cette étude vise à rapporter les profils cliniques et biologiques chez les femmes enceintes atteintes du covid-19 et évaluer la prise en charge et le pronostic de la pandémie sur cette population.

Objectifs de l'étude :

1. Objectif principal :

Décrire le profil épidémiologique clinique et évolutif de l'infection à Sars-cov-2 chez les femmes enceintes.

2. Objectifs secondaires :

- Évaluer le pronostic materno-fœtal.
- Déterminer la prévalence de la Covid-19 chez les femmes enceintes.
- Evaluer la prise en charge suivie.
- Déterminer le taux de létalité chez les femmes enceintes infectées par le covid-19.



Partie Théorique





*Chapitre I : SARS – CoV-2 :
Connaissances actuelles*



I. Historique des coronavirus :

1. Les coronavirus :

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui comprend deux sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Les Coronavirinae sont divisés en quatre genres, appelés Alpha-, Beta-, Gamma et Delta coronavirus. Le genre Betacoronavirus est lui-même subdivisé en quatre sous-genres : Embecovirus, Hibecovirus, Merbecovirus et Sarbecovirus.

Les coronavirus humains (HCoV) répertoriés en 2020 appartiennent aux Alpha- et aux Betacoronavirus (tableau 1) [1].

Tableau 1: Classification des coronavirus responsables d'infections humaines

Classification des coronavirus responsables d'infections humaines		
Genres	Sous-genres	Espèces
Alphacoronavirus	Duvinacovirus	HCoV-229E
	Setracovirus	HCoV-NL63
Betacoronavirus	Embecovirus (A)	HCoV-OC43
		HCoV-HKU1
	Merbecovirus (C)	Mers-CoV
	Sarbecovirus (B)	Sars-CoV-1 Sars-CoV-2

Actuellement, sept coronavirus sont capables d'infecter l'homme. Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses (HCoV), peu sévères en général chez les individus immunocompétents. Deux autres, très pathogènes, ont émergé plus récemment : en 2003, le SARS-CoV associé à un syndrome respiratoire aigu sévère et, en 2012, le Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus (MERS-CoV), provoquant le syndrome respiratoire du Moyen-Orient[2].

Fin 2019, un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, responsable de la Covid-19, est apparu en Chine, à Wuhan, puis s'est répandu dans le monde entier. Il s'agit d'un Betacoronavirus (classe B), comme le SARS-CoV (tableau 1).

Toutefois, des analyses phylogénétiques récentes ont montré que le SARS-CoV-2 serait plus proche des SARS-like CoV de chauves-souris que des SARS-CoV [3].

2. Coronavirus émergents :

Avant le présent épisode, deux coronavirus humains ont été à l'origine d'épidémies majeures au début du XXIème siècle. Il s'agit du SARS-CoV (pour Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) et du MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus)[4]:

2.1. SARS-CoV :

Un bêtacoronavirus du sous-genre Sarbecovirus, a émergé en 2002 ; il a été responsable d'une épidémie de syndromes respiratoires centrée sur la Chine ayant touché une trentaine de pays, avec une mortalité proche de 10%. L'épidémie a été contrôlée mi-2003 à la suite du confinement strict des patients.

2.2. MERS-CoV :

Un bêtacoronavirus du sous-genre Merbecovirus, a émergé en 2012 ; il est responsable de syndromes respiratoires sévères principalement observés en Arabie saoudite et dans quelques pays limitrophes.

La transmission interhumaine est peu efficace mais les infections respiratoires qui en résultent sont grevées d'une lourde mortalité (plus de 30%). Ce virus circule à bas bruit avec une recrudescence saisonnière.

2.3. SARS-CoV-2 :

Le SARS-CoV-2 (initialement nommé 2019-nCoV) a émergé dans l'espèce humaine au cours du dernier trimestre de 2019 à Wuhan. Sur le plan virologique, ce virus est très proche du SARS-CoV, ce qui a conduit les taxonomistes à le placer dans la même espèce (suivi du chiffre 2 pour le différencier du précédent)[5], malgré une homologie de séquences de seulement 79% entre des deux virus[6].

II. Caractéristiques virologiques du Sars-cov-2 :

1. Structure du virus :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire de polarité positive et à enveloppe phospholipidique sphérique renfermant une nucléocapside de symétrie hélicoïdale composée de la protéine structurale de capsid N. L'enveloppe porte 4 glycoprotéines structurales (S, HE, M et E) illustrées dans (la figure 1). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est

formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire[7].

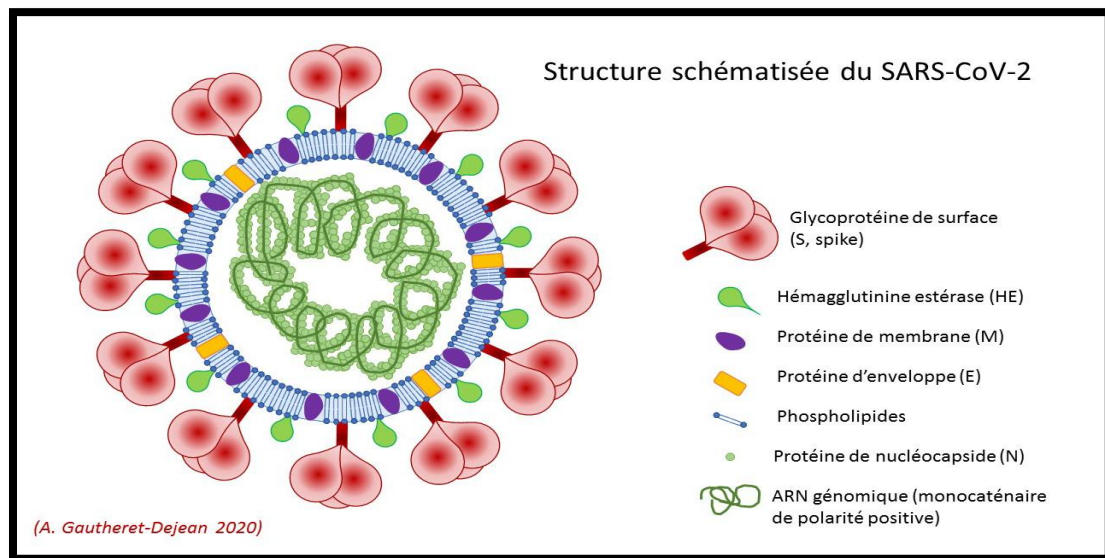


Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2

2. Génome :

Il s'agit d'un ARN monocaténaire segmenté positivement polarisé et présentant 79% de similitude avec le SARS-CoV et 50% avec le MERS-CoV. Il possède 11 cadres de lecture ouverts (ORF ou Open Reading Frames), dont le premier appelé ORF1 (ORF1a/ORF1b) représente deux tiers du génome et code pour une poly protéine pp1ab secondairement clivée en 16 protéines non structurales impliquées dans la transcription et la réplication virale (Protéases et ARN polymérase ARN dépendant (RdRP)). Le reste des ORF codent pour les protéines structurales (S, E, M, N) et des protéines accessoires (voir figure 2) [8]

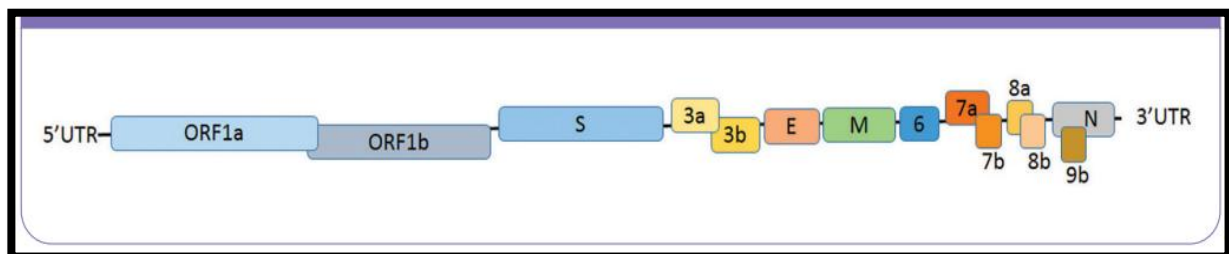


Figure 2 : Organisation génomique du SARS-CoV-2

3. Principaux variants du SARS-CoV-2 :

Un variant est un sous-type de virus qui montre des modifications sur le matériel génétique par rapport au virus de référence par une ou plusieurs mutations et qui sera transmise dans les générations virale suivantes

Les variants sont classés en trois différents types :

- Variant d'intérêt : potentiellement plus transmissible ou maladie plus sévère ;
- Variant préoccupant : présence de preuves d'une plus grande transmissibilité ou d'une maladie plus sévère ;
- Variant à haut risque : présence de preuves de la réduction de l'efficacité des mesures préventives et médicales par rapport aux variants précédent

L'émergence des variants du Sars-CoV-2 a été observée à partir de l'été 2020 et son expansion a pu être constatée à partir de l'automne 2020. plusieurs variants d'intérêt ou préoccupants ont été identifiés présentant des mutations génétiques de la protéine spike. (Tableau 2). Pour ces variants, il a été démontré une augmentation de la transmissibilité ou un impact sur l'épidémiologie de la Covid-19, une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique et une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (mesures de prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques) (tableau 2). L'étude de l'évolution du Sars-CoV-2 et l'identification rapide des mutations jouent un rôle important dans la surveillance de l'épidémie (détection des mutations associées à une modification de la transmissibilité et / ou de la pathogénicité du virus, mutations susceptibles de réduire l'efficacité de la vaccination) [9].

Tableau 2 : caractéristiques de trois variants préoccupant du SARS-CoV-2

Principaux variants du SARS-CoV-					
	V1 (Alpha) B.1.1.7	V2 (Bêta) B.1.351	V3 P1 (Gamma)	V4(Delta) B.1.617.2	V5(Omicron) B.1.1.529
Première détection	Royaume-Uni Septembre 2020	Afrique du Sud mai 2020	Brésil Novembre 2020	Inde Octobre 2020	Afrique du Sud novembre 2021
Diffusion dans le monde	139 pays	87 pays	54 pays	25 pays	Plusieurs pays
Sévérité	Probable mais débattue ↑ le risque d'hospitalisation (40-64 %) et de décès (30- 70 %)	Débattue de la mortalité hospitalière (20 % ?)	1,1 à 1,8 fois plus virulent	1,5 à 2,2 fois plus virulent	2 fois moins virulentes
Transmissibilité	↑ 43-90% 1,4 à 1,8 fois VC	↑ 50% 1,5 fois VC	1,8 à 2,5 fois VC	1,4 à 1,6 fois	3 à 4 fois plus transmissibles

III. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Contagiosité :

La maladie se caractérise par une transmission interhumaine élevée, avec un taux de reproduction élevé.

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à se propager d'elle-même en l'absence d'action[10].

Des valeurs de l'ordre de 2,2 à 3,3 sont généralement citées, mais des chiffres aussi haut que 3 à 4 ont été évoqués pour la phase ascendante de l'épidémie à la mi-janvier dans la région de Wuhan, ce qui signifie alors qu'une personne en infecte en moyenne trois à quatre[11]. Ce taux de reproduction est dépendant des mesures de santé publiques prises pour diminuer la transmission du virus.

Les chercheurs ont constaté que l'ARN du SARS-CoV-2 peut être détecté chez les personnes 1 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. La charge virale la plus élevée mesurée par RT-PCR est observée autour du jour de l'apparition des symptômes, suivie

d'une baisse progressive au fil du temps (voir figure 3) [12]. La durée de positivité de la RT-PCR semble être plus longue chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19 que chez les personnes asymptomatiques ou atteintes d'une forme légère[12].

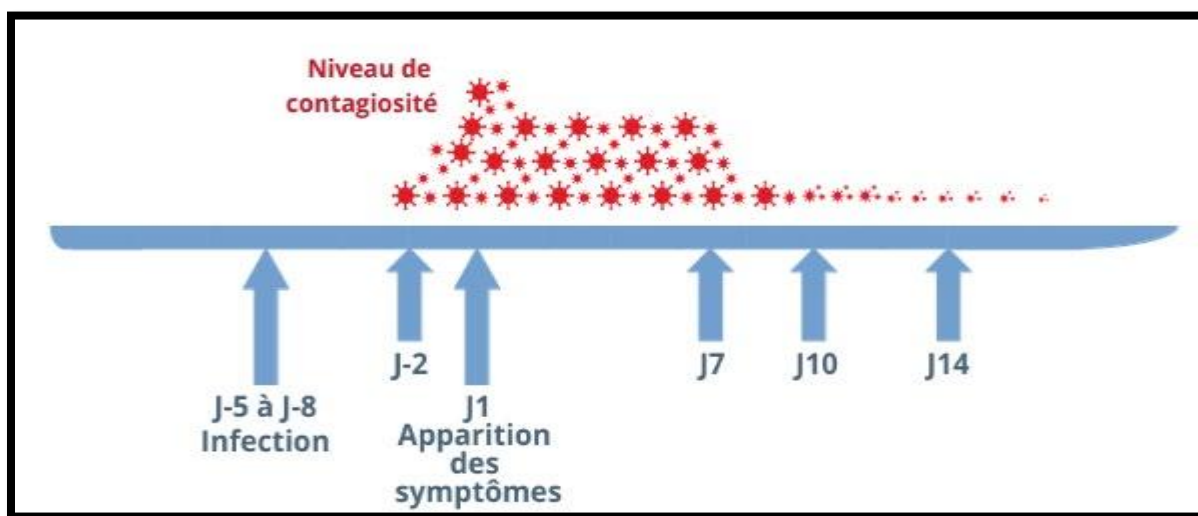


Figure 3 : caractéristiques de trois variants préoccupant du SARS-CoV-2 [13].

2. Origine et réservoir :

Plusieurs études cliniques et génomiques pensent que l'origine du SRAS-CoV-2 est issu d'un virus du monde animal qui a franchi la barrière inter-espèces et qu'il a probablement évolué à partir d'une souche trouvée chez les chauves-souris [14,15].

Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type SARS-COV et de type MERS-COV [10].

3. La période d'incubation :

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Cependant, l'étude de Guan et al., réalisée sur un échantillon élargi, a proposé une médiane de trois jours, avec une extrême atteignant un maximum 24 jours[10].

4. Voies de transmission :

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, car la grande majorité des individus infectés seraient passé par ce marché de fruits de mer, cependant les

jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse. Actuellement, il est conclu que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission[16].

Le virus peut pénétrer dans l'organisme via le contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées[17,18].

Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan a montré que 30 % du personnel médical et 12,7 % des agents de sécurité ont attrapé le Covid-19 en milieu hospitalier[19].

4.1. Transmission aérienne :

La transmission aérienne est définie comme la transmission de l'infection par des particules expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante[20].

La transmission des virus respiratoires se fait sur un spectre allant des grosses gouttelettes, qui se propagent sur de courtes distances, aux petites gouttelettes (aérosols) dont le diamètre est inférieur à 5µm. Elles ont le potentiel d'être infectieuses sur plus d'un mètre et elles peuvent habituellement se maintenir en suspension pendant plusieurs heures[21].

Les grosses gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent se déposer sur les surfaces environnantes pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, par conséquent, la transmission indirecte par gouttelette peut se faire par contact avec une surface contaminée. La viabilité du SARS-CoV-2 sur les différentes surfaces varie selon les facteurs environnementaux à savoir la température, l'humidité et le type de surface[22].

4.2. Transmission oro-fécale :

Les chercheurs ont montré que le récepteur cellulaire ACE2 est abondamment exprimé dans les cellules d'épithélium gastrique, duodénal et rectal. Cela soutient l'hypothèse que le SARS- CoV-2 peut provoquer une infection gastro-intestinale[23].

Par ailleurs, une excrétion d'ARN viral ou de virus infectieux vivant a été signalée dans les selles et les matières fécales des patients infectés suggérant que la voie oro-fécale est une voie possible de transmission[24].

4.3. Transmission oculaire :

La surface oculaire est une voie de transmission possible du SARS-CoV-2. En effet, l'ARN viral a été détecté dans des échantillons de sécrétions oculaires de patients atteints

de la COVID- 19, en plus de constater qu'une protection oculaire réduisait le risque d'infection [25]. En outre, l'expression d'ACE2 et de TMPRSS a été détectée dans la conjonctive, le limbe et la cornée ce qui fait de l'œil un point d'entrée potentiel pour le SARS-COV-2 [26,27].

4.4. Transmission mère enfant :

plusieurs études récentes ont montré la possibilité d'une transmission in utero [28,29]. La présence d'IgM dans le sang du cordon est une preuve directe d'une transmission verticale. Une étude a rapporté un cas dans lequel l'anticorps IgM anti-SARS- CoV-2 était présent 2h après la naissance [30]. Bien que quelques études aient montré la présence du virus au niveau du placenta, ceci n'est pas une preuve d'une transmission verticale car la fonction du placenta en tant que barrière immunologique comprend le fait qu'il peut être infecté mais empêche le passage du virus du côté maternel au côté fœtal [31].

Le virus n'a pas été retrouvé dans le liquide amniotique, ni le lait maternel ni les sécrétions génitales. Le plus grand risque de transmission mère-enfant est probablement après la naissance [32].

4.5. Autres modes de transmissions :

L'ARN du SARS-CoV-2 a également été détecté dans d'autres échantillons biologiques comme l'urine, le sang et le sperme, mais la transmission par ces voies n'a pas été démontrée [12].

5. Caractéristiques démographiques de la population atteinte :

5.1. Taux de létalité :

Le taux de létalité se définit par le nombre de décès dus à une maladie reportée pendant une période de temps sur cent cas d'infections confirmés et reportés pendant la même période. Il est à distinguer du taux de mortalité qui se réfère à la proportion des décès par rapport aux personnes à risque pendant une période donnée [33]. Cette différence est illustrée dans la(figure 4) [34]. Le taux de létalité de la COVID-19 n'est pas fixe ; il change selon le pays et au cours du temps (voir figure 6) [35].

L'Algérie a observé au 13/04/2020 le taux de létalité de la COVID-19 le plus élevé au monde (15.8%). Cela s'explique possiblement par le faible nombre de tests de dépistage journalier réalisés [36]. mais au 09/01/2022 le taux de létalité de la COVID-19 est diminué (2.85%) [37]

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1 023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans [10].

En effet, le taux de létalité de la COVID-19 est dépendant des stratégies diagnostics suivies par les pays. Il sera potentiellement plus élevé pour les pays ayant opté pour une stratégie de diagnostic ciblée chez les patients symptomatiques que pour les pays dépistant en masse leurs population et détectant, par conséquent, plus de cas d'infection tandis que le nombre de décès reste le même [38]. Par ailleurs, la détection des cas d'infection est plus sujette à être biaisée que la détection de décès [39]. Le taux de létalité reste, néanmoins, un bon indicateur de mesure de la qualité d'un système de santé [40].

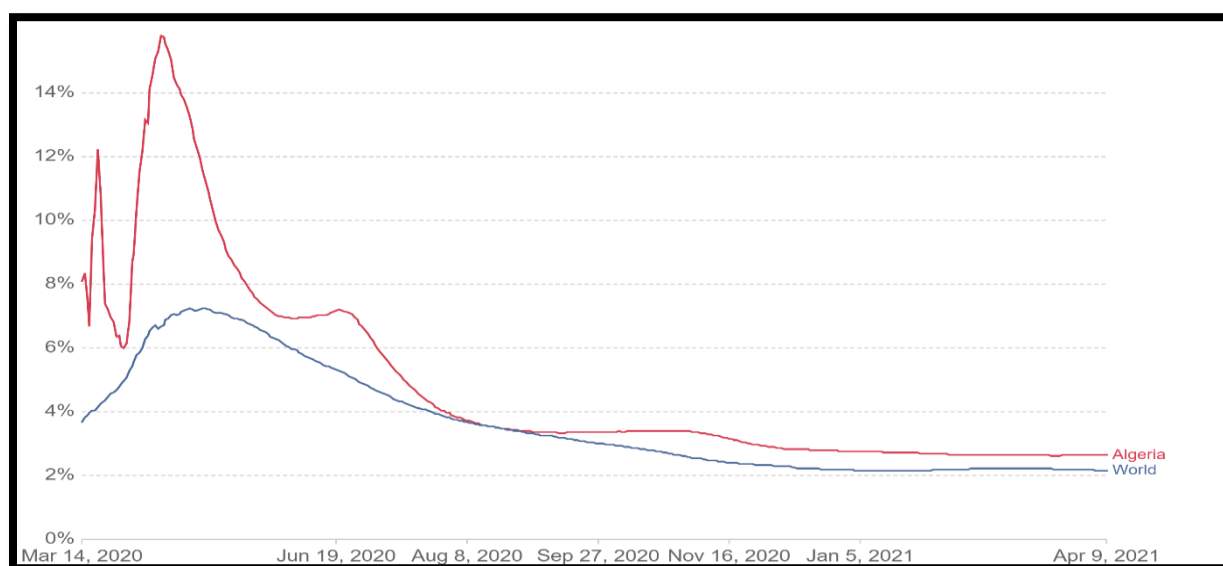


Figure 4 : évolution du taux de létalité de la COVID-19 en Algérie et au monde en fonction du temps COVID-19, coronavirus disease 2019 [35].

5.2. Etude de la population atteinte selon le sexe :

Des études antérieures ont montré que la proportion d'hommes avec un diagnostic confirmé pour la COVID-19 est la même que pour les femmes.

Cependant, la mortalité chez l'homme est significativement plus importante que chez la femme [41,42]. En outre, il a été admis que le sexe masculin constituait un facteur de risque de mortalité [43]. Cela peut être lié à des facteurs génétiques et hormonaux [44], ainsi qu'au plus faible taux d'ACE2 circulant chez les hommes par rapport aux femmes [43]. le sexe masculin (hazard ratio [HR] 1,59) [45]

5.3. Etude de la population atteinte selon l'âge :

Il semble bien que le SARS-CoV-2 touche toutes les catégories d'âge, cependant, plus les sujets sont âgés, plus la sévérité et la mortalité sont élevées [46].

Des études précédentes ont montré que les enfants constituaient la population la moins symptomatique avec un très faible risque de décès contrairement aux adultes [46,47]. Par ailleurs, selon une étude ayant englobé plus de 280 000 patients positifs pour la COVID-19, appartenant à 11 pays différents, la moyenne d'âge était de 46.7 ans avec une nette disparité entre les cas sévère (60.4 ans) et les cas sans sévérité (44.6 ans) [48].

La différence de susceptibilité aux formes graves selon l'âge n'a, au meilleur de nos connaissances, pas été expliquée. Toutefois, la baisse de l'expression du récepteur ACE2 accompagnée par l'augmentation compensatrice de l'angiotensine II (augmente la perméabilité vasculaire pulmonaire) et du taux de natural killer (NK) et de lymphocytes B et T au cours du vieillissement peut potentiellement expliquer ce phénomène [49,50].

Comme cela est maintenant bien connu, l'âge (risque multiplié par 20 par exemple pour les plus de 80 ans en comparaison à la tranche 50—59 ans) [45].

5.4. Etude de la population atteinte selon le terrain :

Chen et al. Ont prouvé que 50,5 % (n = 51) des patients souffraient de pathologies chroniques, à savoir les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires (40,4 %), ou encore des pathologies s'associant à un déficit immunitaire [51]. Dans une série de 1 089 patients atteints de Covid-19, Guan et al. Ont détecté chez 22,6 % (n = 255) l'hypertension, suivie du diabète sucré (13,8 %) [52].

L'étude de Williamson, publiée dans Nature, s'est intéressée aux facteurs de risque de mortalité chez les patients hospitalisés pour infection à COVID-19, l'insuffisance rénale (en particulier lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, HR 2,56), toute forme d'immunodépression, les maladies hépatiques, les maladies neurologiques et le diabète déséquilibré (HR 1,95) apparaissaient comme facteurs de risque de mortalité. En ce qui concernent les différentes formes d'immunodépression, il était notable que dans le cadre des cancers solides, le risque était maximal pour les patients ayant été récemment diagnostiqués (moins d'un an avant la date de l'infection à COVID-19 [HR 1,72], probablement du fait de la lourdeur du traitement à la phase initiale), alors que pour les hémopathies, le risque apparaissait important pendant toute la prise en charge, y compris

au-delà de cinq ans après le diagnostic (HR 2,80 si hémopathie datant de moins de 1 an, HR 1,61 si hémopathie datant de plus de 5 ans). Dans cette étude, les pathologies respiratoires chroniques (malheureusement sans détail sur le type de pathologie inclus dans ce groupe) et l'asthme (en cas d'utilisation récente d'une corticothérapie systémique) apparaissaient comme facteurs de risque avec des HR respectivement de 1,63 et 1,13. Contrairement à ce qui était attendu dans les premières études disponibles, l'hypertension artérielle n'apparaissait pas comme un facteur de risque de mortalité des infections à COVID-19 (HR 0,89). Enfin, l'obésité, dans cette méta-analyse, correspondait, comme cela a été décrit dès les premières études, à un facteur de risque de mortalité (ce qui n'est pas le cas dans d'autres pneumonies virales), avec un HR de 1,92 pour un index de masse corporelle (IMC) entre 35 et 40 et de 1,41 pour un IMC > 40 [45].

5.5. Etude de la population des femmes enceintes :

Comme dans la population générale, la grande majorité des femmes ne ressentiraient que de légers symptômes de rhinite ou un syndrome grippal avec potentiellement de la toux, une fièvre ou une dyspnée. Ces femmes peuvent également présenter des symptômes plus graves tels que la pneumonie ou le SDRA comme les autres populations à risque. Différentes études ont montré plus de formes graves chez la femme enceinte en comparaison avec des femmes non enceintes, avec notamment plus de décès, de ventilation mécanique, de nécessité de circulation extracorporelle (ECMO), d'hospitalisation en réanimation ou de durée d'hospitalisation. Ainsi dans la méta-analyse d'Allotey et al., il était retrouvé chez les femmes enceintes avec un SARS-CoV-2 un OR (Odds Ratio) à 2,13 (IC 95 % : 1,53–2,95) pour le taux d'admission en unité de soins intensifs, à 2,59 (IC 95 % : 2,28–2,94) pour la ventilation invasive et à 2,02 (IC 95 % 1,22–3,34) pour l'ECMO par rapport aux femmes non enceintes avec la Covid-19. En comparant ensuite aux femmes enceintes non infectées, le taux de décès était augmenté avec un OR à 2,85 (IC 95 % : 1,08–7,52), le taux de transfert unité de soins intensifs également avec un OR à 18,58 (IC 95 % : 7,53–45,92) et il y avait plus d'accouchements prématurés avec un OR à 1,47 (IC 95 % : 1,14–1,91). Les facteurs de risque d'une forme sévère sont, comme dans la population générale : l'âge, l'indice de masse corporelle élevé, l'hypertension artérielle chronique et le diabète. Le taux de césariennes est également augmenté, ainsi que potentiellement le taux de morts fœtales in utero. Certaines études montrent également une augmentation du taux d'hémorragies du post-partum. Ceci pourrait s'expliquer par des modifications de

l'hémostase secondaires à l'infection en phase aiguë. Des coagulopathies avec des anticorps anti phospholipides ont ainsi été rapportées chez des patients infectés en dehors de la grossesse. Un surrisque d'hypertension ou de prééclampsie, ou des tableaux de «prééclampsie like» ont été décrits [53,54].

IV. Pathogénie de SARS COV 2 : Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication

1. Voies de transmissions :

❖ Gouttelettes :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [7].

❖ Autres voies de transmission :

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [7].

2. Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en

angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte. (figure 5) Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro [7].

3. Cycle de réplication :

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales [7].

Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique voire (figure 5).

L'étude du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

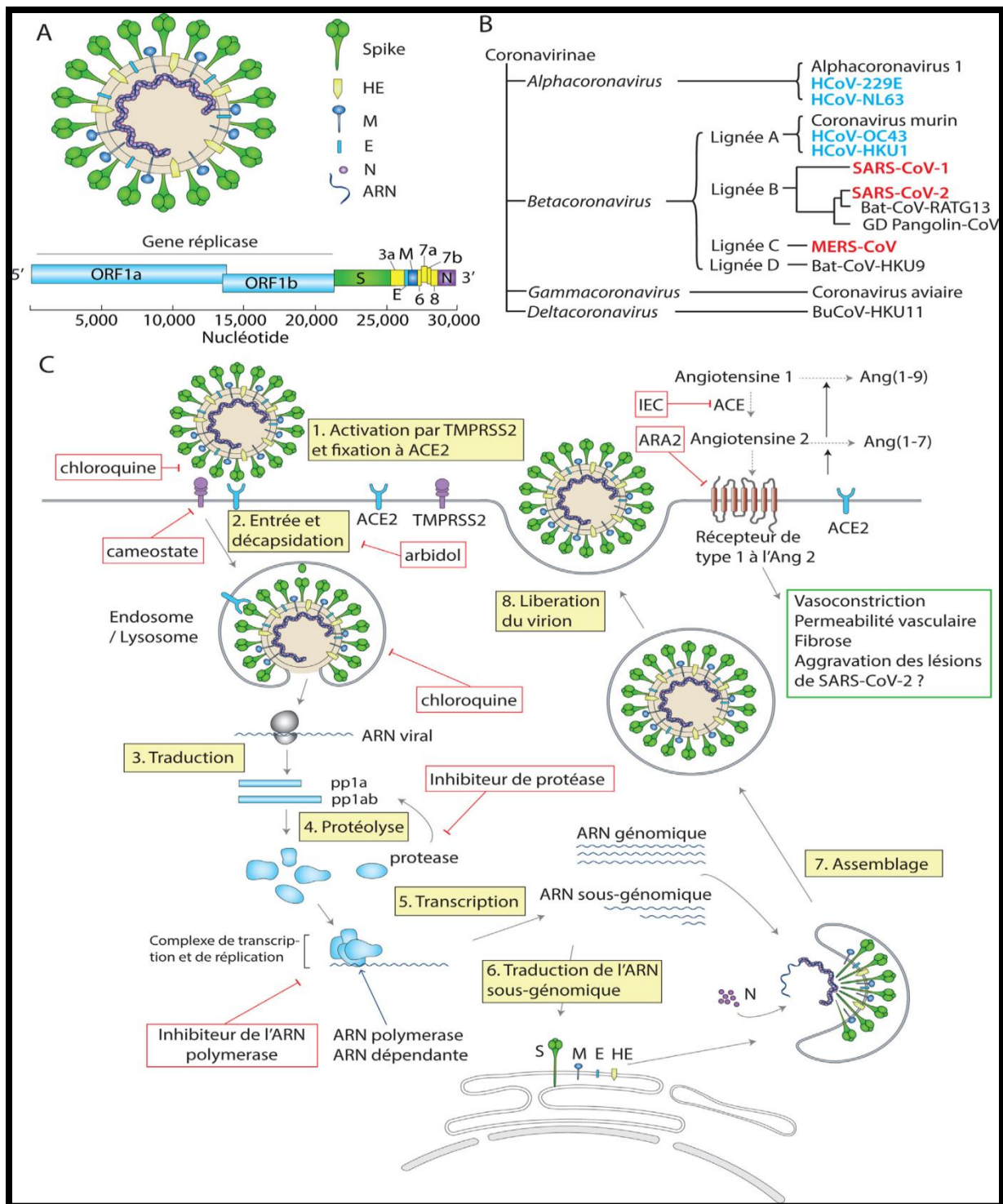


Figure 5 : Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2.

A-structure du virus. B-Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV).C-illustration de la pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule, essentiellement le pneumocyte de type-2, et de son cycle de Réplication [7]

V. Physiopathologie de la Covid-19 :

1. Chez la population générale :

La compréhension de la physiopathologie est primordiale pour proposer des traitements efficaces[55]. Quoique l'urgence soit manifeste, ses mécanismes demeurent toujours énigmatiques et partiellement élucidés vu la récente apparition du SARS-CoV-2.

Il semble bien que la COVID-19 se caractérise par deux sous-ensembles pathologiques qui se chevauchent, mais dont l'élément déclencheur est distinct[55]. Déclenchement par le virus lui-même : la porte d'entrée du SARS-CoV-2 à l'organisme est probablement constituée par les cellules caliciformes et ciliées de la muqueuse nasale et les cellules alvéolaires de type 2. En effet, ces types cellulaires expriment le récepteur ACE2[56].

À partir des voies respiratoires, le virus se disperse et infecte plusieurs autres organes en ciblant les cellules exprimant ce même récepteur. La charge virale sera, par conséquent, augmentée au détriment de la survie cellulaire [57]. Déclenchement par la réponse immunitaire de l'hôte : pour les patients dont la maladie est aggravée, il a été reporté que vers le 10^e jour de l'infection, pendant que la charge virale est quasi nulle, le système immunitaire génère une inflammation excessive, disséminée et autoentretenue. Cela s'aggrave par ce qu'on appelle « l'orage cytokinique » responsable d'une défaillance multiviscérale [58] .

Autrement dit, le SARS-CoV-2 est capable d'induire un déséquilibre de la réponse immunitaire de manière à réprimer le système immunitaire pour favoriser sa réplication et la destruction des tissus sous-jacents, ensuite, entraîner, en dépit de sa survie, une exagération de la réponse immunitaire à l'origine des dégâts locaux et systémiques[59,60]

1.1. Rôle de l'immunité pendant la COVID-19 :

Le système immunitaire est indispensable pour la lutte contre la COVID-19, quoique le phénotype clinique des patients est conditionné par la réponse immunitaire [61] . Autrement dit, le système immunitaire représente une arme à double tranchant pour l'organisme dans la lutte contre la COVID-19.

1.1.1. Réponse immunitaire antivirale (Une réponse immunitaire inadaptée) :

Réponse antivirale immédiate :

Mécanismes de la réponse antivirale immédiate :

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale (**Figure 1**). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B)[62] . Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) [63]. Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pourinterferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [64]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes TCD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées[65].

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

Évasion virale et échappement au système immunitaire :

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

- Échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral[66,67] .

- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5[68,69] .
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et PI pro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PL pro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) [70,71].
- Blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3)[72,73] .
- Blocage de la signalisation NF- γ B par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV [74,75]].

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire[76,77] , et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 [78].

Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I [79].

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

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire[80].

➤ Hypersécrétion cytokinique :

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF- α)[81]. Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement

des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK)[60,82]. Les gènes de la voie de NF-KB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF α [82]. Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère[83]. Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens [84]. En revanche, les taux d'IL-1 β active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés[82]. Cette hyperactivation de la voie NF-KB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF α NF-KB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire[85]. La production de TNF α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2[86]. D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire[87], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

➤ **Signature interféron :**

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin. Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1. Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- α et des taux nuls d'IFN- β , associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN- α déclenchait l'expression d'ISG. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère. À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster

d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7), mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA. De plus, la signalisation IFN-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale. La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'IFN, ou par l'existence de deux types de réponse IFN à l'infection :

- Dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale ;
- Le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation. Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude. D'autre part, la signalisation IFN- λ pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire [84].

➤ **Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire :**

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8 [5], plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès, commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères pouvant entretenir l'infection[7].

➤ Réponse humorale :

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées.

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

1.1.2. Particularités de la réponse immunitaire dans les cas sévères

(Mécanismes de la défaillance et des complications multiviscérales) :

L'échec de la réponse immunitaire antivirale devant la COVID-19 est à l'origine des mécanismes d'amplification de l'inflammation[88]. En outre, il a été observé une dégradation soudaine de l'état de certains patients vers le 10e jour de l'infection[58,89].

Cela est probablement lié à la survenue de l'orage cytokinique. Cet orage se constitue par l'accumulation des cytokines produites par les cellules de l'immunité innée et adaptative stimulées d'une manière directe ou indirecte par le virus. On retrouve dans sa composition des cytokines telle que IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α , et des chimiokines tels que CXCL17, CCL2/CCL8, CCL7 et CXCL9/CXCL16 responsable du recrutement des macrophages alvéolaires, des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes T/NK respectivement[88]. Néanmoins, le rôle de l'IL-6 semble dominant [8].

L'orage cytokinique constitue probablement la principale cause de mortalité[89]. Par ailleurs, il a été incriminé dans la coagulopathie observée au cours de la COVID-19[90]. Concomitamment à l'orage cytokinique, il a aussi été reporté une apoptose massive des lymphocytes T qui expriment des gènes d'exhaustions et d'apoptoses à l'origine d'une lymphopénie et de l'atrophie des tissus lymphatiques, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. Cela compte actuellement parmi les critères de sévérité [82,88].

1.1.3. Coagulopathie et thrombose (Une maladie pro-thrombotique) :

Certes des événements fréquents liés à une hypercoagulabilité du sang. Mais, le mécanisme physiopathologique de leurs survenus n'est toujours pas clair. À l'opposé de l'hyperinflammation, l'état des connaissances actuel ne permet pas de se prononcer sur l'implication directe du SARS-CoV-2 dans l'hypercoagulation [88], malgré que l'infection des cellules endothéliales vasculaires par le virus ait été déjà prouvée[91]. Toutefois, plusieurs mécanismes sont potentiellement impliqués dans leurs physiopathologies :

Sécrétion intense des cytokines pro-inflammatoires entraînant la libération du facteur tissulaire par les cellules mononuclées, l'activation des plaquettes et l'inhibition de la fibrinolyse suite à l'augmentation du taux de PAL-1 (l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) ;

Activation de la voie de signalisation des HIFs (hypoxia inducible transcription factors) en raison de l'hypoxémie, ce qui entraîne la synthèse de la PAL-1 et du facteur tissulaire et l'inhibition des anticoagulants naturels. Par ailleurs, l'hypoxie augmente la viscosité du sang [58,88] ;

Multiplication du virus dans les cellules endothéliales entraînant une endothélite[92]

Agression de l'endothélium par les facteurs du complément[93]

Hyperperméabilité vasculaire provoquant l'activation de la coagulation[94]

Augmentation du taux de ferritine (résultant du syndrome d'activation des macrophages) du facteur VIII et upregulation du facteur Von Willebrand par les cellules endothéliales activées[58,59,95]

Réduction de l'expression du récepteur ACE2 par le SARS-CoV-2 provoquant d'un côté l'amplification de l'action prothrombotique de l'angiotensine II et de l'autre côté, la levée du rétrocontrôle négatif sur le système kinine-kallikréine induisant la coagulation et l'hyperperméabilité vasculaire [94,96]

Fréquence relativement élevée des anticorps anti-phospholipides et lupus anticoagulants dans le cas de la COVID-19[97,98].

Le dysfonctionnement de l'hémostase provoqué par ces mécanismes est à l'origine de plusieurs manifestations, à savoir des complications macro vasculaires, coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathies ainsi que la fibrose pulmonaire [99–101].

1.2. Facteurs de risque :

Tant que les mécanismes d'action du SARS-CoV-2 ne seront pas précisément connus, il sera difficile de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus à risque que d'autres. Néanmoins, le partage de données à l'échelle internationale a permis de dresser une liste de facteurs de risques avérés (facteurs dits de « comorbidité »), les personnes atteintes ayant une plus grande probabilité de développer une forme grave de la maladie. Les chiffres (à part pour l'âge) sont donnés à titre indicatif et correspondent au nombre de personnes développant une forme grave selon de récentes études.

- L'âge est un des facteurs de risques bien connus. Parmi les plus de 65 ans, 60% des personnes infectées développent une forme sévère, et près de 90% des personnes décédées appartiennent à cette tranche d'âge.
- Les personnes souffrant de maladie pulmonaire comme des bronchites chroniques ou de l'asthme développent plus souvent des formes graves de cette maladie respiratoire (environ 5%).
- Les personnes avec des insuffisances cardiaques ou souffrant d'hypertension (5% à 10%).
- Les personnes immunodéprimées sont également à risque (5%).
- L'immunodépression est une déficience du système immunitaire. L'immunodépression peut être congénitale (la personne est « née avec », littéralement) ou acquise par des traitements médicamenteux (prise d'immunosuppresseurs) ou une maladie (cancer ou SIDA par exemple).
- L'obésité sévère, avec un indice de masse corporelle supérieur à 40 kg/m² (1-3%).
- Les diabétiques insulino-dépendants (5% à 10%).

- Les personnes souffrant de maladies rénales ainsi que les personnes souffrant de maladies hépatiques comme des cirrhoses sont plus à risque (10%), à cause de l'évolution des formes graves vers des insuffisances de ces organes.

D'un point de vue épidémiologique, il semblerait que les fumeurs soient moins infectés par le virus, mais qu'ils soient plus à risque de développer une forme grave lorsqu'ils sont contaminés. Il n'y a à ce jour pas de consensus scientifique, ni même statistique, sur le tabagisme comme facteur de risque ou protecteur : trop peu de données, non-comparables, sans réelle signification.

Par ailleurs, même les patients sans antécédent particulier peuvent présenter des facteurs de risque de la COVID-19, qui peuvent paraître plus anodins, semblent également être impliqués dans la maladie : c'est le cas du sexe et du groupe sanguin. Quant au cas de la grossesse, il est encore difficile de se prononcer sur son association avec la sévérité de la maladie. En effet, plusieurs études ont reporté que le niveau de sévérité chez la femme enceinte est le même que dans la population générale[102] .

La prise en charge des patients cumulant plusieurs facteurs de risque doit être particulièrement rapprochée. On cite notamment le rôle du suivi du profil biologique dans l'identification des patients susceptible de sévérité et l'estimation de leurs pronostics. L'impact de la COVID-19 sur le patient dépend finalement de l'ensemble des facteurs de risque qu'il présente.

1.3. Niveaux de sévérité :

La façon dont la COVID-19 se manifeste est très hétérogène et un pourcentage considérable de personnes infectées ne présentent aucun symptôme, cette catégorie représente entre 20 et 50% des patients infectés [103]. Pour les sujets symptomatiques, environ 80% d'entre eux récupèrent sans nécessiter d'hospitalisation. Parmi les 20% des patients hospitalisés, près de 15% d'entre eux tombent gravement malades et nécessitent une oxygénothérapie et uniquement 5% des patients arrivent à un état critique et exigent des soins intensifs[104].

Le tableau résume les différents niveaux de sévérité de la COVID-19[105]

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques habituelles de la gravité de la COVID-19.

Gravité de la maladie	Caractéristiques habituelles
Forme bénigne	Fièvre, toux, fatigue, anorexie, essoufflement, myalgies, maux de gorge, congestion nasale, maux de tête, symptômes gastro-intestinaux, perte de l'odorat (anosmie), perte du goût (agueusie), sans signe de pneumonie virale ou d'hypoxie. Les enfants sont moins susceptibles que les adultes de présenter de la fièvre ou des symptômes respiratoires bénins.
Forme modérée	Adolescent ou adulte présentant des signes de pneumonie, mais aucun signe de pneumonie sévère, et présentant une saturation en oxygène (SpO₂) ≥90 % à l'air ambiant normal. Enfant présentant une toux ou des difficultés respiratoires et une respiration rapide avec un tirage sous-costal, mais n'ayant pas besoin d'oxygène ou ne présentant aucun signe de pneumonie sévère.
Forme grave	Adolescent ou adulte présentant des signes de pneumonie sévère, à savoir fièvre ou suspicion d'infection respiratoire, plus l'un des éléments suivants : fréquence respiratoire >30 respirations/min ; détresse respiratoire grave ; ou SpO₂ <90 % à l'air ambiant normal. Enfant présentant une toux ou des difficultés respiratoires et au moins l'un des signes suivants : cyanose centrale ou SpO₂ <90 % à l'air ambiant normal ; détresse respiratoire grave (p. ex., geignement, tirage sous-costal très prononcé) ; signes de pneumonie avec signe général de danger (incapacité à téter ou à boire, léthargie ou perte de conscience, ou convulsions). D'autres signes de pneumonie peuvent être présents, p. ex. une respiration rapide pour l'âge.
Détérioration clinique	Aggravation soudaine de l'hypoxie, œdème ou érythème au niveau d'une extrémité, essoufflement inexpliqué disproportionné par rapport à la saturation en oxygène, augmentation de la tachycardie, ou, pour les patients sous ventilation mécanique, augmentation de la fraction d'espace mort disproportionnée par rapport au changement de compliance pulmonaire.
Forme critique	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, état septique, anomalie du fonctionnement d'un organe engageant le pronostic vital.

2. Chez la femme enceinte :

2.1. Les modifications du système cardio-respiratoire :

Les modifications des systèmes cardiorespiratoire et immunitaire pendant la grossesse augmentent la sensibilité d'une femme à développer une infection sévère et par conséquent une hypoxie, mais peuvent également retarder le diagnostic chez celles qui ne présentent que des symptômes inoffensifs des voies respiratoires supérieures comme un mal de gorge et une congestion nasale[106,107] .

La rhinite gestationnelle, due à l'accumulation de l'œstrogène dans le nasopharynx, affecte généralement 1/5 des femmes en bonne santé en fin de grossesse et se traduit par une congestion nasale et une rhinorrhée marquée.

Ces caractéristiques peuvent masquer les symptômes de la Covid-19.

La dyspnée se produit chez 18% des patients atteints de la Covid-19[107].

Cependant, la dyspnée peut avoir d'autres causes chez la femme enceinte suite à :

- Une augmentation des besoins en oxygène du au métabolisme accru[108].
- L'anémie gestationnelle [108].
- La consommation d'oxygène fœtal est courante pendant la grossesse[108].

La dyspnée physiologique doit être distinguée de la dyspnée pathologique.

De plus, les volumes pulmonaires sont modifiés, ainsi la capacité résiduelle fonctionnelle, le volume expiratoire et le volume résiduel sont tous diminué lors de la grossesse. Ceci dit, une réduction de la capacité pulmonaire totale et une incapacité à éliminer efficacement les sécrétions pulmonaires [109].

Cette notion est très importante, car la pneumonie à la Covid-19 évolue rapidement et atteint le parenchyme d'une manière diffuse[110], ce qui, dans le contexte des changements pulmonaires décrits ci-dessus, prédisposerait plus facilement à une insuffisance respiratoire hypoxémique pendant la grossesse[106].

2.2. Les modifications du système immunitaire :

Les cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires régulent l'immunité et l'inflammation. Les cytokines de type Th1[111] sont microbicides et pro-inflammatoires et comprennent principalement l'interféron gamma (IFN γ), l'interleukine (IL) -1 α , IL-1 β , IL-6 et IL-12. En revanche, les cytokines de type Th2[111] sont anti-inflammatoires et comprennent IL-4, IL-10, IL-13 et le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β).

Dans le cas de la Covid-19, une gamme de réponses immunitaires a été décrite, et les réponses immunitaires adaptatives précoces peuvent prédire une gravité plus modérée de la maladie[112].

Il est supposé que les changements hormonaux de la grossesse influencent les réponses immunologiques aux agents pathogènes viraux [113] avec une transition physiologique vers un environnement Th2 favorisant l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10) et d'autres adaptations immunitaires non identifiées.



Chapitre II : Diagnostic de la COVID-19



I. Définition des cas :

Le gold standard pour le diagnostic de la COVID-19 est l'isolation du virus par la culture virale. En effet, c'est la seule méthode permettant de prouver la présence de particules virales viables et témoigner sur la contagiosité du patient. Cependant, les résultats de la culture peuvent tarder de 24h à 14 jours en plus de présenter un risque d'infection pour le manipulateur. Toutefois d'autres méthodes de diagnostic sont préférées dans le contexte de la routine [114,115].

L'OMS a donné des définitions simples et précises concernant les cas suspect, cas probables et cas confirmés de COVID-19. Cela a pour rôle d'harmoniser la stratification des patients et faciliter la communication notamment entre les hôpitaux. [116]

1. Cas possible (Suspicion de cas d'infection COVID-19) :

Soit :

- Un patient atteint d'une maladie respiratoire aiguë (fièvre avec au moins un signe ou symptôme de maladie respiratoire, comme toux, essoufflement) et histoire de voyage ou de résidence dans un endroit signalant une transmission communautaire du COVID-19 au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes.
- Un patient atteint d'une maladie respiratoire aiguë et a été en contact avec un cas confirmé ou probable de COVID-19 au cours des 14 derniers jours précédant l'apparition des symptômes.
- Un patient souffrant d'une maladie respiratoire aiguë sévère (fièvre et au moins un signe ou symptôme de maladie respiratoire, tel que toux, essoufflement ; et qui nécessite l'hospitalisation) et l'absence d'un diagnostic alternatif qui explique pleinement la présentation clinique.

2. Cas probable :

- Un patient suspect pour lequel les résultats des tests rapportés par le laboratoire pour le virus COVID-19 sont peu concluants.
- Un patient suspect pour lequel le test n'a pu être effectué pour quelque raison que ce soit.

3. Cas confirmé :

Une personne dont les résultats des tests de laboratoire du COVID-19 sont confirmés, quels que soient les signes cliniques et symptômes.

II. Diagnostic clinique de la COVID-19 :

Les caractéristiques cliniques varient d'une maladie bénigne à une maladie grave ou mortelle.

Les symptômes les plus courants de COVID-19 sont non spécifiques et comprennent principalement la fièvre, la toux et la myalgie. D'autres symptômes mineurs comme des maux de gorge, des maux de tête, des frissons, des nausées ou des vomissements, des diarrhées, une agueusie et une congestion conjonctivale ont été décrite.

Le COVID-19 est cliniquement classé en forme légère à modérée, en forme grave (dyspnée, fréquence respiratoire supérieure à 30/min, saturation en oxygène inférieure à 93 %, rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300 et/ou infiltrats pulmonaires importants) et critique (insuffisance respiratoire, choc septique et/ou défaillance de plusieurs organes).

Les manifestations cliniques du COVID-19 chez la femme enceinte ressemblent à n'importe quelle infection virale, et la sévérité de la maladie varie de légère à grave. Les mêmes symptômes de l'adulte infecté peuvent être observés chez les femmes enceintes lorsqu'elles sont infectées.

Les rapports suggèrent que la gravité de la maladie est associée à l'âge plus avancé et à la présence de problèmes de santé sous-jacents. Sur la base d'une analyse précoce de la série de cas[117], les symptômes les plus courants sont :

Tableau 4 : Les manifestations cliniques du COVID 19 chez la femme enceinte [117].

Symptômes fréquents	Symptômes moins fréquents
Fièvre	Anorexie
Toux	Production d'expectorations
Dyspnée et essoufflement	Douleur à la gorge
Myalgie	Confusion
La fatigue.	Étourdissements
	Maux de tête
	Rhinite
	Douleurs thoraciques
	Hémoptysie
	Diarrhée, Nausées et vomissements
	Douleurs abdominales.
	Anosmie

III. Diagnostic biologique de la COVID-19 :

1. Diagnostic direct : Biologie moléculaire :

Un test diagnostique du SARS-CoV-2 peut être effectué en cas de suspicion de la Covid-19. Il peut être effectué par des tests de réaction en chaîne par polymérase après transcriptase inverse pour la détection de l'ARN viral (RT-PCR) ou par des tests à base d'anticorps ELISA pour la détection des protéines du virion[118].

1.1. RT-PCR :

La reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) est la méthode de référence pour la confirmation du diagnostic de l'infection COVID-19[119]. En réalité, il en existe plusieurs variantes, mais la méthode la plus utilisée en routine est la RT-PCR qualitative en temps réel [120,121].

Il s'agit d'un test d'amplification d'acides nucléiques utilisée pour le diagnostic direct du SARS-CoV-2. Elle consiste à amplifier des séquences génomiques d'acides nucléiques spécifiques au SARS-CoV-2 [122]. Les gènes ciblés diffèrent d'un fournisseur à un autre[120], mais impliquent généralement des gènes codants pour les protéines E, N, S, RdRp (RNA-dependant RNA-polymerase) et les gènes de l'ORF1[123].

Le SARS-CoV-2 se caractérise par un taux de mutation élevé. Cela peut être à l'origine de problème de fiabilité de la RT-PCR. En effet, lorsque les mutations concernent la portion d'ARN ciblé par cette méthode, l'amplification sera beaucoup moins efficace. Pour remédier à cela, il est actuellement conseillé de cibler simultanément au moins deux gènes[121].

Cette technique nécessite une étape préalable à la PCR. C'est la transcription inverse de la portion ciblée d'ARN viral. Cela permet d'obtenir un ADN complémentaire qui va subir par la suite, les phases de dénaturation, d'hybridation et d'élongation afin d'obtenir une quantité d'ADN analysable par le détecteur[124]. Le cycle threshold (Ct) est le nombre de cycles de réplication nécessaire pour enregistrer un signal de fluorescence par le détecteur. Il est inversement proportionnel à la charge virale de sorte qu'il ne doit pas dépasser 40 cycles pour reporter un résultat positif [123]. Par ailleurs, le Ct peut servir pour estimer la charge virale de manière semi-quantitative [125].

Généralement la positivité commence 1 à 3 jours avant le début des symptômes et atteint le pic pendant la première semaine[119]. Elle se décline ensuite au cours des 3

prochaines semaines jusqu'à en devenir indétectable [123]. Toutefois, chez 10 à 20 % des cas, la PCR reste positive des semaines voire des mois après l'infection. En outre, ces cas sont généralement asymptomatiques et non contagieux [126].

1.1.1. Spécificité :

La spécificité est élevée 100% (bien que la contamination puisse entraîner des résultats faussement positifs).

1.1.2. Sensibilité :

Dans la série de Kanne, pour les cas diagnostiqués sur la base de critères cliniques et de tomodensitométrie (sensibilité de 97%), la sensibilité de la RT-PCR n'était que de 70%. Dans la série de Ai et al. 64 patients étaient suspectés être infectés à la Covid-19 avec une PCR initiale négative, une PCR de contrôle est revenue positive chez 15 patients (23%). Cela suggère une sensibilité PCR <80%. La conversion de la PCR semble prendre quelques jours, le scanner montre souvent des signes de la maladie bien avant la positivité de la PCR [127].

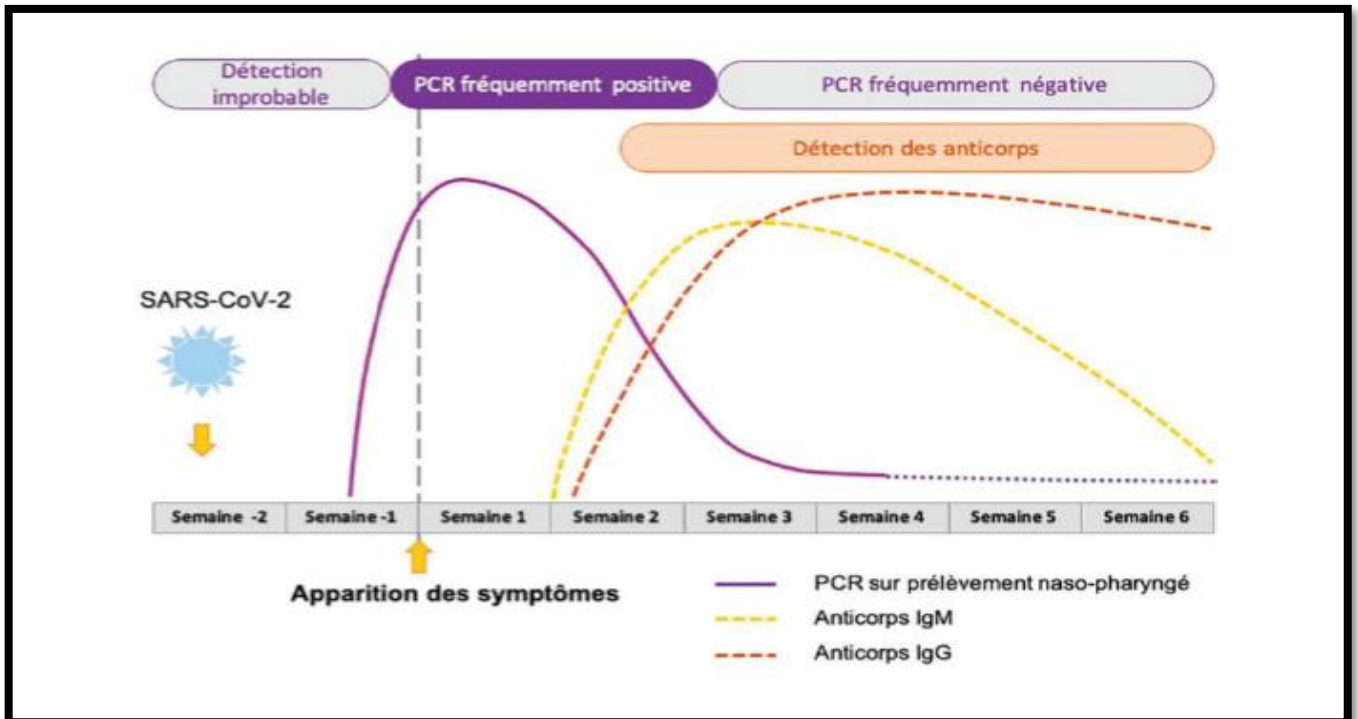
1.2. Test antigénique :

Ce test basé sur l'immunochromatographie latérale est un test de diagnostic direct recherchant les antigènes viraux dans un prélèvement des voies respiratoires supérieures [114] ; les antigènes de la nucléocapside sont le plus souvent recherchés [128]. En effet, la charge virale dans le nasopharynx est élevée pendant la phase précoce de la maladie. Cela se traduit par une bonne sensibilité pendant cette phase. Par ailleurs, la spécificité de cette méthode est comparable à celle de la RT-PCR [114].

À l'instar de la RT-PCR, ce test rapide permet de confirmer le diagnostic de la COVID-19. Son faible coût lui donne l'avantage d'une large utilisation en cas de pénurie des kits de RT-PCR [129]. Néanmoins, sa faible sensibilité par rapport à la RT-PCR le rend inadéquat lorsque la prévalence de la COVID-19 est faible au sein de la population [130]. En outre, il ne convient pas pour l'étude des cas contact et les cas asymptomatiques [114].

2. Diagnostic indirect (Tests sérologiques) :

Au niveau sérologique, les anticorps IgM (et les IgA) commencent à apparaître à partir du 5e jour, et les IgG du 10e jour[131]. Pour des patients dont les symptômes sont anciens (> une semaine), au moment où la charge virale diminue et fait chuter la sensibilité de la PCR, la sérologie associée au scanner aide dans le diagnostic du COVID-19. La sérologie est surtout indiquée pour déterminer la séroprévalence de la maladie au sein des populations [123].



3. Autres signes biologiques atypiques :

Il existe également plusieurs indices biologiques utilisés en première ligne permettant, si ce n'est de confirmer le diagnostic, à tout le moins d'ajouter des arguments en faveur d'une suspicion d'infection à COVID-19. En plus d'un syndrome inflammatoire (CRP > 5 mg/dl) la lymphopénie, et l'éosinopénie en valeur absolue sont deux anomalies de l'hémogramme très régulièrement retrouvées. Le rapport neutrophile sur lymphocyte (NLR) semble se démarquer comme un facteur pronostic. Une majoration des LDH, isolée ou avec cytolysé hépatique fait partie, si ce n'est des critères diagnostics, certainement des critères de sévérité [132]. Il en va de même des anomalies suggestives d'hémophagocytose (élévation persistante de la CRP ainsi que de la ferritine et des triglycérides, diminution du fibrinogène) par les macrophages suractivés.

IV. Diagnostic radiologique de la COVID-19 :

1. Radiographie thoracique :

Les signes détectés sur la radiographie thoracique standard sont peu spécifiques : dans l'étude de Al et Guan ; les patients avaient des images dites en “verre dépoli” dans 58,6% des cas, des condensations alvéolaires bilatérales dans 53,7% (Figure 7) des cas et unilatérales dans 44,7% des cas, avec des anomalies interstitielles dans 16,8% [133].

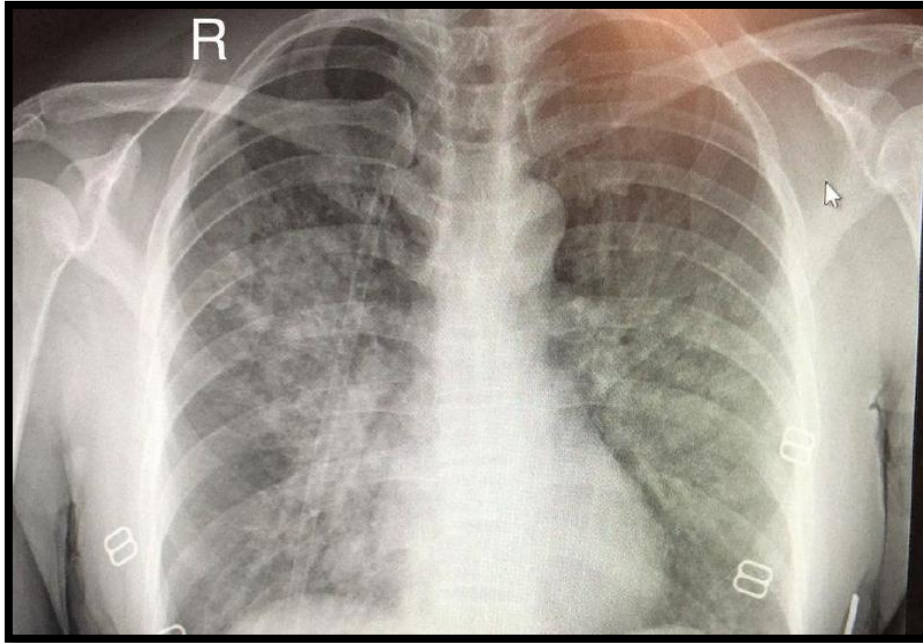


Figure 7 : radiographie thoracique standard montrant des condensations alvéolaires bilatérales

2. Échographie thoracique :

L'échographie thoracique paraît être une bonne alternative au scanner mais sa place dans la stratégie diagnostique demeure à confirmer [134]

3. Scanner thoracique :

3.1. Aspects scanographiques chez la population générale :

3.1.1. Présentation scanographique typique :

Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales (Figure 8) [135]. Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement

péri bronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse.

La présentation classique du COVID-19 pourrait être assez proche de celle d'autres pneumopathies virales, mais la topographie périphérique des lésions, la présence de fines réticulations et l'épaississement péri bronchovasculaire seraient plus fréquemment retrouvés dans la pneumonie COVID-19.

Certains patients infectés mais asymptomatiques peuvent présenter des anomalies à l'imagerie, cependant l'atteinte scanographique est généralement moins sévère.

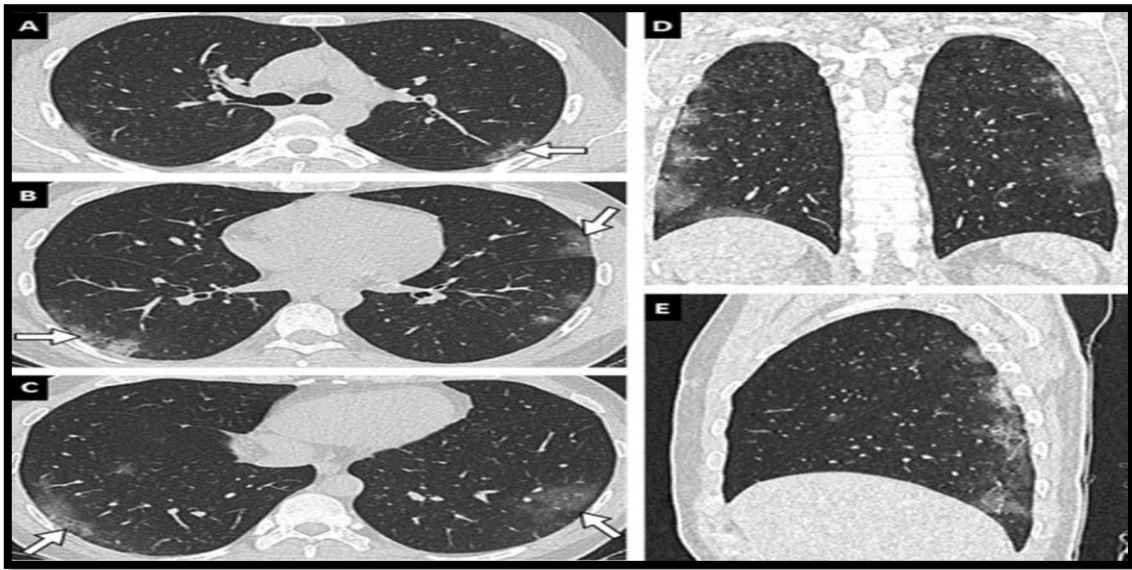


Figure 8 : Présentation scanographique typique de pneumonie COVID-19 chez un homme de 35 ans. Scanner thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales, prédominant

3.1.2. Aspects scanographiques atypiques :

Dans près de 10 % des cas, l'atteinte pulmonaire du COVID-19 peut se présenter sous la forme de condensations pseudo-nodulaires, parfois accompagnées d'un signe du halo inversé faisant évoquer un pattern de pneumonie organisée (Figure 9). Des présentations unilatérales sont possibles dans 20 à 30 % des cas environ, généralement à un stade précoce avant que les lésions ne se bilatéralisent. On décrit également des atteintes à prédominance péri bronchovasculaire ou parfois apicale (Figure 10). Lorsque l'infection survient sur un poumon remanié (ex : emphysème, fibrose), la présentation classique multifocale périphérique est rarement retrouvée, et la comparaison avec les examens antérieurs peut être d'un grand secours [136].

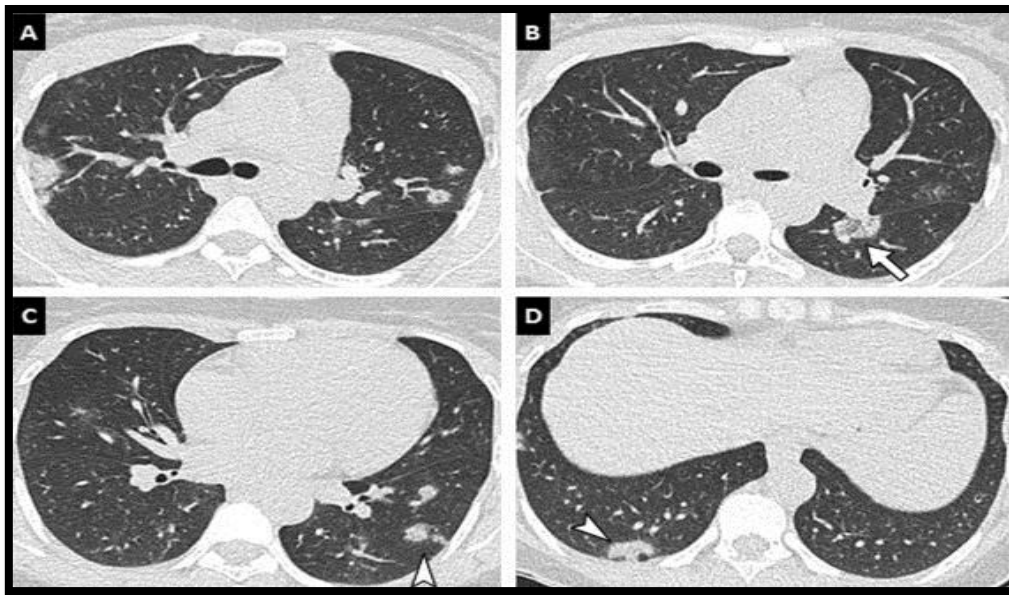


Figure 9:Présentation nodulaire de pneumonie COVID-19 chez une femme de 33 ans. Scanner thoracique sans injection en coupes axiales (A-D). Plusieurs formations nodulaires bilatérales du parenchyme pulmonaire, certaines présentant un verre dépoli central ou signe du halo inversé (flèche), d'autres un caractère sous-pleural arciforme (têtes de flèche), évocateurs d'un pattern de pneumonie organisée.

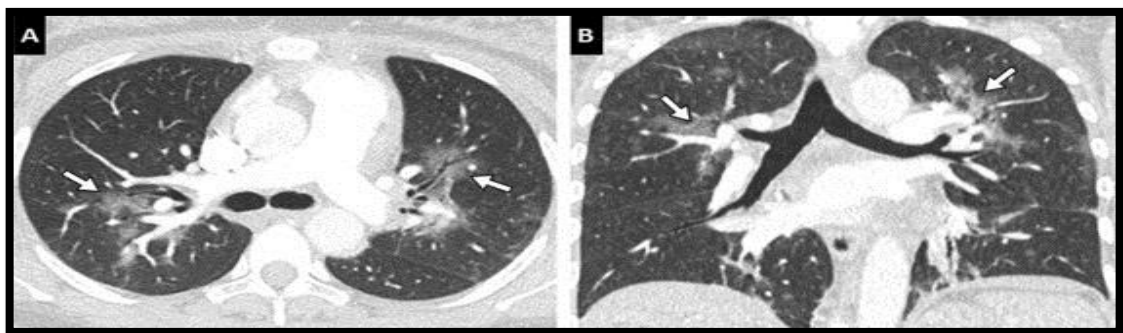


Figure 10:Présentation atypique de pneumonie COVID-19.

Chez une femme enceinte de 32 ans. Angioscanner thoracique en coupe axiale (A) et coronale (B). Plages de verre dépoli prédominant dans les régions centrales et épargnant les bases (flèches). L'injection permet d'éliminer une embolie pulmonaire chez cette patiente à 28 semaines d'aménorrhée.

3.1.3. Signes TDM de gravité :

Le principal signe scanographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses sur le scanner initial. De nombreuses études rapportent une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique [137].

La Société d'imagerie thoracique (SIT) recommande ainsi de grader l'atteinte parenchymateuse selon une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de

poumon lésé : atteinte absente ou minime (< 10 %), modérée (10–25 %), étendue (25–50 %), sévère (50–75 %) ou critique (> 75 %) [138].

Parallèlement à l'extension lésionnelle, la densité du parenchyme est également un marqueur de gravité, les condensations parenchymateuses apparaissant plus étendues que le verre dépoli chez les patients les plus graves. Un épanchement pleural ainsi qu'une distorsion architecturale précoce avec des bronchectasies de traction seraient aussi des marqueurs de sévérité (Figure11).

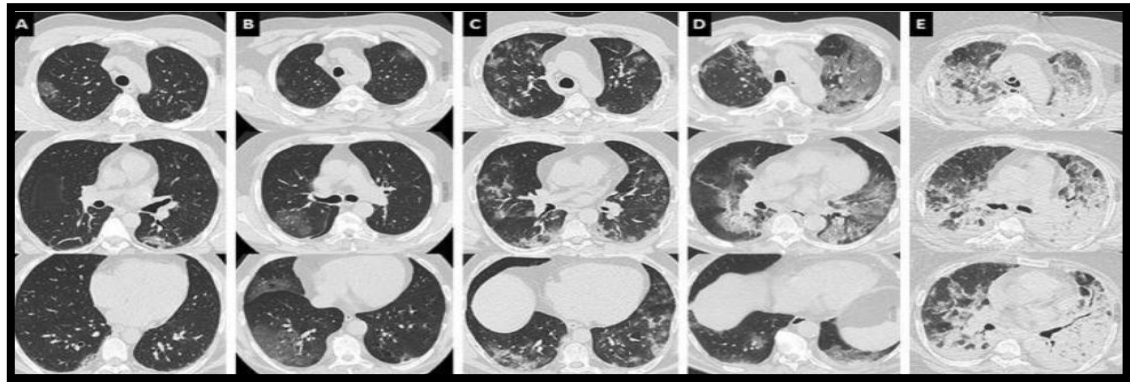


Figure 11: Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19.

L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, peut être classée comme minime < 10 % (A), modérée 10-25 % (B), étendue 25-50 % (C), sévère 50-75 % (D) ou critique > 75 % (E). Une atteinte diffuse et des condensations déclinées font évoquer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (E).

3.2. Place du scanner thoracique chez la femme enceinte :

Le scanner peut être réalisé en faible dose chez une patiente enceinte devant être hospitalisée pour toute raison autre que des symptômes respiratoires, car il permet une anticipation des résultats de PCR, dont la sensibilité n'est que de 70% environ. L'avis émis par la Haute Autorité de Santé (HAS) va dans ce sens :

« La réalisation d'un scanner thoracique pour le dépistage de lésions pulmonaires silencieuses chez des patients de statut COVID non connu et qui doivent être traités chirurgicalement en urgence pour une autre pathologie, est recevable. De même, un scanner thoracique à visée de dépistage peut être indiqué dans les situations thérapeutiques urgentes ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR »[139]

V. EVOLUTION / pronostic :

1. Clinique :

1.1. Chez la population générale :

Dans les formes de la maladie de prise en charge hospitalière, les signes généraux et les signes respiratoires étaient parfois relativement dissociés. Certains patients hospitalisés en raison de leurs facteurs de risque ont eu de la fièvre pendant deux semaines, une fièvre souvent de recrudescence nocturne et bien tolérée cliniquement, indépendamment de tout besoin d'apports en oxygène.

Une partie des aggravations de la maladie survient précocement, mais la grande majorité des tableaux de détresse respiratoire sont observés vers J7-J10. Les éléments physiopathologiques incriminés pour les aggravations précoces sont la multiplication virale, alors que ce sont les phénomènes inflammatoires (orage cytokinique) contemporains de la sortie des anticorps qui seraient associés aux aggravations tardives[140].

Les détresses respiratoires (SDRA) représentent certes la majorité des complications, mais celles-ci sont multiples. Les plus fréquentes sont constituées par les arythmies, les cardiomyopathies, des tableaux de sepsis indépendamment de toute infection bactérienne.

La maladie thromboembolique est aussi une complication particulièrement fréquente, justifiant des recommandations spécifiques d'anticoagulation préventive [141]. Des thromboses veineuses profondes, dont des thromboses sur cathéter, et surtout des embolies pulmonaires ont été rapportées. En réanimation, les embolies pulmonaires se sont révélées plus fréquentes dans les SDRA de la Covid-19 que dans les SDRA d'autres étiologies.

L'électrocardiogramme était donc un examen incontournable à l'admission en secteur Covid-19.

Des complications neurologiques, à type de myélite para-infectieuse, de syndrome de Guillain-Barré, d'encéphalites aigües et d'encéphalopathies ont été décrites[142].

Les insuffisances rénales aigües, nous l'avons vu, sont associées à la gravité puisqu'elles informent sur le pronostic global du patient. Un rôle spécifique du virus, qui serait responsable d'une néphropathie de la Covid-19, reste débattu dans la mesure où la plupart des atteintes rénales constatées dans ce contexte sont des lésions tubulaires observables dans le cadre d'un processus commun aux défaillances multi-organiques, dont celles liées aux formes graves de multiples maladies infectieuses[141]. Selon L'OMS il

existe plusieurs formes d'évolution de la maladie : les formes asymptomatiques, bénignes, modérées, sévères et critiques[143] (Tableau 5).

Tableau 5 : Critères OMS des formes cliniques de la COVID-19 [143].

Maladie bénigne	Patients symptomatiques répondant à la définition du cas de COVID-19, exempts de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie
Forme modérée Pneumonie	Adulte présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide), mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ en air ambiant Observation : le seuil de saturation en oxygène de 90 % comme critère d'une forme sévère de la COVID-19 était arbitraire et doit être interprété avec précaution. Par exemple, les médecins doivent s'en remettre à leur jugement propre pour déterminer si un taux de saturation en oxygène faible est un signe de sévérité ou s'il s'agit d'une caractéristique normale dans le cas d'un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation située entre 90–94 % en air ambiant est anormale (chez un patient ayant des poumons sains) et peut être un signe précoce de sévérité, si l'on observe une diminution de ce taux. De manière générale, en cas de doute, l'OMS suggère d'appliquer le principe de précaution en considérant qu'il s'agit d'une forme sévère de la maladie
Maladie sévère Pneumonie sévère	Adulte présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min ; détresse respiratoire sévère ; ou $\text{SpO}_2 < 90\%$ en air ambiant Bien que le diagnostic puisse reposer sur l'examen clinique, l'imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie, échographie) peut le faciliter et permettre d'identifier ou d'écarter des complications pulmonaires
État critique Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	Apparition dans la semaine suivant un accident clinique connu (à savoir, une pneumonie) ou la survenue ou l'aggravation de symptômes respiratoires Imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie ou échographie pulmonaire) : opacités bilatérales ne pouvant entièrement s'expliquer par la présence d'une surcharge volémique, d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire, ou de nodules Origine des infiltrats pulmonaires : insuffisance respiratoire ne pouvant entièrement s'expliquer par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. En l'absence de facteurs de risque, une évaluation objective est nécessaire (par exemple, une échocardiographie) pour exclure une origine hydrostatique des infiltrats/de l'œdème

1.2. Chez la femme enceinte :

Les données actuelles montrent que la grossesse n'augmente pas le risque d'infection par le SRAS-CoV-2 mais peut aggraver la clinique du COVID-19 par rapport aux femmes non enceintes du même âge. Cependant, au moins une étude a rapporté un taux plus élevé d'infection par le SRAS-CoV-2 chez les femmes enceintes par rapport aux adultes du même âge et une autre a rapporté un taux plus faible de mortalité à l'hôpital chez les patientes enceintes hospitalisées pour une COVID-19 et une pneumonie virale par rapport aux patientes non enceintes en âge de procréer[144]. Les limites des données disponibles incluent les difficultés à distinguer les déterminants comportementaux et biologiques de la sensibilité à l'infection et les différences dans l'évaluation de l'infection.

Bien que la plupart (>90 %) des femmes enceintes infectées se rétablissent sans être hospitalisées, une détérioration clinique rapide peut survenir et les patientes enceintes symptomatiques semblent présenter un risque accru de maladie grave et de décès par rapport aux femmes non enceintes symptomatiques en âge de procréer. Elles ont également plus d'infarctus et d'évènements thrombo-emboliques veineux que les femmes enceintes qui ne sont pas infectées par COVID-19.

Les facteurs de risque de maladie grave et de décès pendant la grossesse comprennent un âge moyen plus élevé (en particulier ≥ 35 ans), l'obésité et les comorbidités médicales préexistantes (en particulier l'hypertension et le diabète ou plus d'une comorbidité).

Des taux de décès maternels de 0,14 à 0,80 % ont été attribués à la COVID-19[144]. Ce taux semble plus élevé que celui observé chez les femmes enceintes non infectées, mais il peut être le résultat d'une sous-estimation des patients présentant une infection légère ou asymptomatique et du faible nombre de décès. Dans une revue systématique, le risque de décès dans les études sur les femmes enceintes atteintes de COVID-19 était plus élevé que chez les femmes enceintes non infectées (odds ratio [OR] 2,85, IC 95 % 1,08-7,52) mais pas plus élevé que chez les femmes non enceintes en âge de procréer atteintes de COVID-19 (OR 0,96, IC 95 % 0,79-1,118).

2. Biologique :

2.1. Suivi du profil biologique des patients diagnostiqués pour la COVID-19 :

Les paramètres biologiques constituent un moyen simple, rapide, efficace et rentable pour le suivi des patients COVID-19[145]. Étant incapable de différencier entre la COVID-19 et les autres maladies, leur utilisation comme seul moyen de diagnostic de la COVID-19 a été déconseillée. Leur utilisation comme moyen de décision d'hospitalisation dans le cadre de la

COVID-19 est aussi limitée [146]. Par contre, leur rôle majeur réside beaucoup plus dans la capacité à indiquer le statut général de la santé du patient en évaluant la fonction de différents organes atteints par la COVID-19 [145,146]. En effet, plusieurs paramètres biologiques possèdent un rôle diagnostique et/ou pronostic [146]. Le tableau 7 résume la contribution de chaque paramètre biologique ou ratio dans le renseignement sur l'état de santé des patients.

Les paramètres biologiques permettent de différencier entre les patients en état sévère et non sévère[146]. Plusieurs modèles et équations ont été proposés pour cela. Ils se basent soit uniquement sur des paramètres biologiques ou bien ils impliquent aussi d'autres facteurs tel que l'âge du patient [147,148]. Au final, l'analyse du profil biologique constitue un moyen rapide et économique pour prédire le pronostic de la COVID-19 [146].

Il semble que la COVID-19 s'accompagne de beaucoup de modifications biologiques [149]. De plus, les résultats du laboratoire sont hétérogènes entre les patients[150], d'où la difficulté à établir des valeurs cutoff utilisables durant la pratique clinique.

Chaque paramètre biologique possède sa propre signification clinique et son propre rôle dans le cadre de la prise en charge de la COVID-19[151]

Tableau 6: signification clinique des paramètres biologiques analysés dans le cadre de la COVID-19[151].

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	SIGNIFICATION CLINIQUE
BIOMARQUEURS HÉMATOLOGIQUES : HÉMOGRAMME, RATIO N/L, RATIO P/L.	La baisse du taux d'hémoglobine est synonyme d'anémie. Tandis que la lymphopénie indique un défaut de la réponse immunitaire, la neutrophilie et la leucocytose indiquent une surinfection bactérienne. En outre, la lymphopénie et la neutrophilie sont associées au SDRA. Les plaquettes renseignent sur la coagulopathie liée à la COVID-19. Il a été suggéré que la thrombopénie résulte des dommages pulmonaires du fait de l'importance de cet organe dans la production des plaquettes. Par ailleurs, la thrombopénie peut être liée à la CIVD. Le ratio N/L est un marqueur de l'inflammation corrélé à la sévérité des dommages pulmonaires. Il permet de prédire la sévérité et la mortalité, mais actuellement il

	n'a pas encore été établie une valeur cut-off optimale à cet effet. Le ratio P/L reflète le niveau de l'inflammation systémique, la sévérité de l'orage cytokinique et le pronostic. Les patients ayant un ratio P/L élevé avaient une plus longue durée moyenne d'hospitalisation.
BILAN INFLAMMATOIRE : CRP, PCT, VS, FERRITINE, IL-6.	La corrélation du taux de l'IL-6 avec les dommages pulmonaires a fait de ce paramètre un prédicteur presque parfait de l'insuffisance respiratoire aiguë. Par ailleurs, l'élévation du taux de l'IL-6 étant associée au décès par le SDRA, indique un mauvais pronostic. Le taux de CRP peut servir comme facteur de pronostic à l'admission à l'hôpital. En effet, l'élévation de ce taux indique la présence d'une infection sévère avec la présence de virémie. De plus, tout comme l'IL-6 et la PCT, le suivi de la CRP permet la détection précoce des surinfections bactériennes. Néanmoins, la PCT est la plus performante. Elle permet de guider l'antibiothérapie. La ferritine est une protéine intracellulaire de stockage du fer. En phase aiguë de la COVID-19, elle est libérée activement par le foie et les macrophages. Ce paramètre reflète le degré d'activation des macrophages. Par ailleurs, l'inflammation systémique liée à la COVID-19 ressemble au syndrome hyperferritinémique.
BIOMARQUEURS CARDIAQUES : TROPONINES, CK-MB, MYOGLOBINE, NT-PROBNP, CK.	L'élévation du taux de ces paramètres reflète la présence des lésions cardiaques. Cependant, tandis que les troponines I, CK-MB, NT-proBNP et myoglobines sont spécifiques de l'atteinte cardiaque, les CK n'en sont pas spécifique. L'utilisation combinée des CK-MB et la myoglobine révèle une meilleure performance pour évaluer le pronostic que ces deux paramètres pris séparément.

BIOMARQUEUR DE LA COAGULATION ET LA FIBRINOLYSE : D-DIMÈRE, TP, TCA, FIBRINOGENÈ.

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine. Ils sont générés au cours des événements thrombotiques suite à la fibrinolyse. L'élévation de leurs taux est associée au SDRA, l'embolie pulmonaire et à un risque élevé de CIVD. Par ailleurs, ce paramètre peut être utilisé avec les troponines et BNP pour identifier les patients à risque de complications cardiaques.

Le prolongement du TP et TCA et la diminution du taux de fibrinogène indiquent aussi le risque de CIVD. En effet, ces trois paramètres augmentent en phase aiguë de l'infection et

BILAN HÉPATIQUE : ALBUMINE, Γ -GT, ASAT, ALAT, RATIO ASAT/ALAT, BILIRUBINE, PL

Ces paramètres renseignent sur la fonction hépatique. Les plus fréquemment perturbés en cas de COVID-19 sont l'albumine suivie des γ -GT et aminotransférases. En outre, l'élévation de la bilirubine totale et la baisse de l'albumine sont associées au SDRA.

L'élévation de l'ASAT est plus fréquente que l'ALAT. En outre, le ratio ASAT/ALAT est utile pour la prédiction de la mortalité des patients COVID-19 hospitalisés.

BILAN URINAIRE : URÉE SANGUINE, CRÉATININÉMIE.

Le taux d'urée sanguine est l'une des huit variables incluses dans le score 4C de mortalité. Ce dernier permet de prédire la mortalité des patients COVID-19 admis à l'hôpital. Par ailleurs, l'élévation de l'urée sanguine est associée au SDRA.

L'élévation de la créatininémie indique la présence de lésions rénales.

IONOGRAMME : SODIUM, POTASSIUM.

L'hyponatrémie est le trouble électrolytique le plus fréquent. Elle pourrait avoir plusieurs origines, à savoir la sécrétion inappropriée de l'ADH, la perte digestive du sodium, la réduction de la l'apport du sodium et l'utilisation des diurétiques. Quelle que soit l'origine, l'hyponatrémie est associée à un risque élevé de décès.

Le potassium est un prédicteur indépendant de l'insuffisance rénale aiguë. Il a été suggéré que les troubles de la kaliémie

	résultent du dysfonctionnement des reins et du SRAA. Cependant, l'hypokaliémie était associée à la présence des pathologies sous-jacentes.
AUTRES : LDH, GLYCÉMIE.	Le LDH est un biomarqueur de l'atteinte pulmonaire. L'élévation de son taux indique la présence des lésions pulmonaires et des dommages multiviscérales. En effet, le LDH est une enzyme intracellulaire retrouvée dans presque tous les organes. Il reflète donc la sévérité des dommages tissulaires et l'inflammation. L'hyperglycémie est un prédicteur de mauvais pronostic de la COVID-19. En outre, l'apparition de l'hyperglycémie chez les patients non-diabétiques ou l'apparition du diabète au cours de la COVID-19 est associée à une évolution défavorable par rapport aux patients normoglycémiques ou avec un diabète préexistant. Cela pourrait s'expliquer par l'aggravation de la défaillance respiratoire à la suite de l'hyperglycémie.

2.2. Séquelles métaboliques « COVID LONG » :

Une fois guéris, la majorité des patients en post-hospitalisation pour COVID-19 ne font pas objet de suivi et d'évaluation de leur état de santé à la recherche d'éventuelles complications et séquelles métaboliques. Ces dernières sont donc peu documentées, cependant, de plus en plus d'études révèlent la persistance ou l'apparition de plusieurs séquelles métaboliques[152,153].

Bien qu'aucune définition n'ait été largement approuvée à ce jour [154], le syndrome post-COVID (SPC) ou le « COVID Long » a été défini par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) comme étant : « les signes et les symptômes qui se développent au cours ou après une infection liée à la COVID-19 qui persistent plus de 12 semaines et qui ne sont pas expliqués par quelconque diagnostic »[155].

Si les anomalies biologiques se corrigent à la sortie de l'hôpital pour la majorité des patients, elles persistent chez certains patients qui font l'objet de plus en plus d'études.

En plus des anomalies des biomarqueurs sérologiques, une étude a reporté une diminution du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) chez 13% des patients suivis après guérison et qui n'avaient pas une atteinte rénale aigue durant leur hospitalisation et présentaient des valeurs normales d'eGFR[153]. D'autre part, dans une cohorte rétrospective incluant 47780 participants, le diagnostic du diabète en post-COVID a été établi chez 4.9 % des individus avec 1.5 fois plus d'incidence que le groupe de contrôle [156].

Pour conclure, ces données émettent l'idée que certains patients nécessiteraient un suivi et une éventuelle prise en charge en post-COVID, et que de plus longues études de suivi sont indispensables afin de mieux comprendre le COVID-Long et de gérer ses complications [153].



Chapitre III : Traitement



I. Traitement : principales modalités thérapeutiques

1. Traitements actuels :

À l'état actuel, il n'existe que peu de traitements spécifiques à la COVID-19. La plupart du temps, ce traitement est symptomatique, c'est-à-dire cherchant à soulager les différents symptômes de la maladie et à pallier aux défaillances des organes. Que ce soit à domicile ou à l'hôpital, une oxygénothérapie peut être mise en place.

Récemment, le 11 novembre 2021, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de deux traitements à base d'anticorps monoclonaux : le Casirivimab-Imdevimab (Ronapreve®) du laboratoire suisse Roche, et le Regdanvimab (Regkirona®) de la société sud-coréenne Celltrion.

Ceux-ci s'ajoutent au Molnupiravir (Lagevrio®) du laboratoire MSD qui permet une réduction de 30% du risque d'hospitalisation et de décès. [157] Cependant, la Haute Autorité de Santé (HAS) a refusé l'autorisation d'accès précoce au Molnupiravir dans l'indication « traitement des formes légères à modérées de la maladie à COVID-19 chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie » car il existe un traitement actuellement plus efficace : le Ronapreve®.

Toutefois, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé l'utilisation du Molnupiravir dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie... »[158].

La HAS a donné une autorisation d'accès précoce à Evusheld® (Tixagévimab/Cilgavimab) dans l'indication « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus » présentant un très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et qui sont mal ou pas protégés par la vaccination ainsi que ceux qui n'y sont pas éligibles[159].

- Les principales modalités thérapeutiques mises en place dans le traitement de la COVID-19 comprennent :[160]
 - o La chloroquine - L'hydroxychloroquine.
 - o L'azithromycine.
 - o Lopinavir – Ritonavir.

- o Les corticostéroïdes.
- o L'oxygénothérapie.
- o L'héparinothérapie (HBPM : héparine de bas poids moléculaire).
- o Supplémentations en vitamines

2. Modalités de prise en charge :

➤ **En ambulatoire :**

Sont pris en charge à domicile, les cas asymptomatiques ou symptomatiques bénins, sans aucun facteur de risque, avec un suivi régulier par le centre de santé à proximité afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement.

➤ **En milieu hospitalier :**

Sont pris en charge en milieu hospitalier, les cas asymptomatiques et symptomatiques bénins avec un ou plusieurs facteurs de risques ; les cas modérés, sévères ou critiques ; et les cas bénins initialement pris en charge à domicile et n'ayant montré aucune amélioration pendant les 10 jours de traitement [160].

II. Prise en charge spécifique chez les femmes enceintes : (voir Annexe 1)

1. Surveillance de la grossesse :

1.1. Évaluation clinique : signes d'aggravation :

Le transfert en réanimation se fait devant l'un des critères suivants :

- Troubles neurologiques : les troubles de la conscience.
- Polypnée : $FR \geq 30$ cycles par min.
- TA systolique < 90 mmHg.
- Fréquence cardiaque : > 120 bat/min.
- Saturation en oxygène $< 92\%$ sous 4l/min d'O₂.
- TDM thoracique montrant des lésions bilatérales supérieures à 50%.

Dans les formes graves l'indication d'extraction se discute selon le terme en concertation avec l'équipe de réanimation.

1.2. Évaluation biologique : suivi virologique et sérologique

Les critères de guérison sont les mêmes que ceux du protocole de prise en charge des patients confirmés COVID-19 du Ministère de la Santé en vigueur.

-POUR UN CAS ASYMPTOMATIQUE : la guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue de 07 jours de traitement, sans l'apparition du moindre symptôme évocateur de la maladie

-POUR UN CAS SYMPTOMATIQUE : la guérison est déclarée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, avec absence de tout signe clinique et apyrexie pendant 3 jours consécutifs[161].

1.3. Évaluation échographique :

Une échographie mensuelle est préconisée pour les cas confirmés de COVID-19, et ce, jusqu'à l'accouchement ou jusqu'à indication contraire.

1.4. Évaluation psychiatrique :

Être parent durant la pandémie de COVID-19 peut être difficile, et les femmes enceintes et les nouvelles mères sont à haut risque de problèmes de santé mentale.

Pendant cette période difficile, les parents sont incités à contacter leur famille, leurs amis, des organismes de soutien communautaires et leur personnel soignant pour parler de leur santé mentale.

2. Prise en charge thérapeutique :

2.1. Mesures générales :

Les mesures de prévention primaire contre l'infection et la transmission du virus, telles que l'éloignement social et l'hygiène des mains pour la population générale, doivent être renforcés[162].

Un test de dépistage par frottis nasopharyngé est indiqué chez les patientes symptomatiques afin d'optimiser le suivi de la grossesse [].

-Examen physique : (mesure des constantes cliniques et de température)

-Biologie :

- ☐ NFS avec plaquette + ferritine
- ☐ VS / CRP
- ☐ Urée /créatinine
- ☐ Glycémie
- ☐ CPK – LDH
- ☐ Transaminases
- ☐ TP /TCA
- ☐ Si douleur thoracique : Troponine

- ECG, Scanner thoracique

L'isolement de la patiente avec port d'un masque chirurgical, et le lavage des mains avec solution hydroalcoolique sont indiqués.

L'évaluation de l'état clinique, le besoin de soins hospitaliers voire la nécessité d'une admission dans une unité de soins intensifs doivent être évalués.[164]

2.2. Les médicaments autorisés :

- Quels traitements peuvent être utilisés chez les femmes enceintes atteintes de COVID-19 ?

La ventilation mécanique optimale d'une patiente enceinte souffrant d'insuffisance respiratoire peut nécessiter des médicaments analgésiques, des sédatifs (opioïdes, benzodiazépines), des bloqueurs neuromusculaires et de la dexaméthasone.

Cependant, de par le manque actuel d'informations, il est conseillé d'utiliser ces traitements à des doses faibles pendant une courte durée.[165]

Le tableau 7 résume les différents traitements pouvant ou non être utilisés lors de l'accouchement de la femme enceinte infectée par la COVID-19.

Tableau 7 : Traitements pouvant ou non être utilisés lors de l'accouchement de la femme enceinte touchée par la COVID-19.[165]

	Indications	Utilisation en cas de COVID-19	Précautions d'emploi
Corticoïdes anténatals	Maturation pulmonaire en cas de risque de naissance prématurée	OK entre la 24 ^{ème} et la 34 ^{ème} semaine de gestation	En cas de COVID-19 grave
Sulfate de magnésium (MgSO₄)	Neuroprotection foetale en cas de naissance prématurée. Prophylaxie et traitement des crises dans la pré-éclampsie	OK	Femmes souffrant d'hypoxie (risque accru de faiblesse des muscles respiratoires). Attention si lésions rénales aiguës
Aspirine à faible dose	Prévention des affections à médiation placentaire (pré-éclampsie, retard de croissance, naissance prématurée)	OK	
HBPM ?	Thromboprophylaxie	Au cas par cas	

Analgésie neuraxiale	Soulagement de la douleur	1er choix en cas de césarienne ou non	Césarienne : hypotension peropératoire → perfusion de phényléphrine
Anesthésie générale		OK	Limiter l'aérosolisation
Protoxyde d'azote		Au cas par cas	Filtre microbiologique pour prévenir la contamination du système d'inhalation du gaz
Rémifentanyl		Au cas par cas, en l'absence d'atteinte respiratoire	Risque accru de dépression respiratoire et de vomissements
Analgésie post-partum: AINS Acétaminophène Opioïdes		OK	
		OK	
		OK, avec prudence	Risque de dépression respiratoire

2.2.1. Hydroxychloroquine et grossesse :

Selon l'information professionnelle du produit, l'HCQ (HCQ) peut être Utilisée durant la grossesse dans les indications dans lesquelles le rapport bénéfice/risque est Favorable, en l'occurrence dans la malaria et le lupus érythémateux disséminé. En effet, les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'HCQ en cours de grossesse Sont très nombreuses et rassurantes. Cette molécule traverse le placenta avec atteinte de Concentrations sanguines néonatales (sang du cordon) équivalentes à celles de la mère. Ainsi, L'utilisation chronique de l'HCQ chez la femme enceinte est recommandée par de nombreuses sociétés Savantes nationales et internationales dans différentes pathologies (lupus, syndrome des APL...). Si l'HCQ est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit Le terme de la grossesse. Dans le lupus, l'arrêt de l'HCQ a même été associé à un risque accru d'exacerbation de la maladie. Selon une revue systématique et méta-analyse, l'utilisation d'HCQ durant la Grossesse chez des patientes avec un lupus érythémateux disséminé n'a pas eu d'impact négatif sur le Risque

de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et la prévalence de naissances vivantes. En outre, une étude a mis en évidence un risque fortement diminué de prééclampsie Lié à la poursuite d' HCQ durant la grossesse (odds ratio 0.106) .[166]

2.2.2. Azithromycine et grossesse :

L'utilisation de l'azithromycine est autorisée pendant la grossesse (LECRAT). La recherche dans le dictionnaire « VIDAL » du risque de l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte trouve [167] :

1 er trimestre :

- Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse.

À partir du second trimestre :

- En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée si besoin.
- Les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du premier trimestre.

Bérard et al. [168] ont étudié les effets indésirables des macrolides sur la grossesse au premier trimestre et ont conclu que les macrolides n'étaient pas associés à un risque accru de malformation global ou de malformations cardiaques en particulier.

2.2.3. Antiviraux :

L'administration de l'association lopinavir/ritonavir chez la femme enceinte et les enfants est acceptable, sauf la solution buvable qui est contre-indiquée en raison de son contenu en propylène glycol et en alcool [169]. Une analyse des données de surveillance en population de l'exposition au LPV/r dans les grossesses séropositives au VIH n'a retrouvé aucune augmentation du risque d'anomalies fœtales, de naissances prématurées ou de faible poids de naissance [170]

Le Remdesivir est un promédicament nucléotidique antiviral à large action qui inhibe efficacement la réplication du SRAS- CoV-2 in vitro et celle des coronavirus apparentés, y compris le MERS-CoV chez les primipares [171]

Les directives du NIH recommandent d'interrompre le traitement si le taux d'ALT augmente à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale ou si des signes ou des symptômes d'inflammation du foie sont observés avec l'augmentation de l'ALT12.

Deux autres antiviraux, la Ribavirine, et le Baricitinib ne sont pas proposés durant la grossesse du fait de leur tératogénicité [172].

2.2.4. Place de la corticothérapie :

La corticothérapie anténatale n'est pas contre-indiquée en cas d'infection a COVID-19 mais doit être réservée aux situations a risque de prématurité et ne substitue pas a une éventuelle indication de corticothérapie dans la prise en charge de COVID-19. La réalisation d'une cure de corticoïdes a visée de maturation fœtale peut être réalisée dans les cas ou' le risque d'accouchement prémature est très important. En cas de prématurité induite liée à un syndrome de de' tresse respiratoire, la corticothérapie de maturation fœtale est indiquée.[54]

La SMFM recommande d'envisager une posologie biquotidienne pendant 48 heures. Initialement chez les patients qui ont une indication de corticostéroïdes pour la maturité pulmonaire du fœtus, suivie d'une posologie quotidienne pouvant aller jusqu'à 10 jours [40].

2.2.5. Place de le thromboprophylaxie :

Les patients COVID-19 ont un risque accru de coagulopathie. Ce trouble de la coagulation est provoqué par une augmentation des D-Dimères et est associé à une augmentation de la mortalité chez les patients. Cette augmentation des D-dimères peut être due à une inflammation intense stimulant la fibrinolyse intrinsèque dans les poumons et déversant les cytokines pro-inflammatoire dans le sang. Ce processus se traduit par une inflammation pulmonaire chez les patients COVID-19[173].

Il existe un risque accru de TEV Chez les femmes enceintes ou les femmes en post-partum hospitalisées pour une pneumonie COVID-19 grave ou critique, la prophylaxie de la TEV peut être assurée par de l'héparine de faible poids moléculaire ou de l'héparine non fractionnée. Même chez les patients non intubés, la déambulation est généralement très limitée en raison de la fatigue et du besoin d'oxygène supplémentaire.

Pour les patientes hospitalisées pour des indications obstétricales qui présentent une maladie asymptomatique ou légère de type COVID-19, la prophylaxie de la TEV n'est pas systématiquement fournie en dehors des autres indications standard.

Gestion du risque thromboembolique chez les femmes enceintes COVID-19 + ou suspectes : [174]

Facteurs de risque de thrombose en pré-partum chez La femme enceinte covid-19 +		
Facteurs De risque Majeurs	ATCD personnels thromboemboliques Thrombophilie asymptomatique a haut risque Sd des anti phospholipides symptomatique O2therapie > 4 L/min ou ventilation artificielle	
Facteurs de risque Mineurs	Obésité (IMC > 30) ou poids > 120 kg Immobilisation prolongée et complète - o2therapie 3 L/min	
Prevention selon le niveau de risque		
Risque faible	Aucun FDR	Pas de prophylaxie
Risque modère	1 à 2 FDR mineurs Combines	HBPM a` dose prophylactique standard (ex : enoxaparine 4000 ou 6000 UI/24 h SC,
Risque élevé	FDR majeur(s) ou 3 ≥ FDR mineurs	HBPM a` dose prophylactique renforcée (ex : enoxaparine 4000 UI/12 h SC ou 6000 UI/12 h SC si poids > 120 kg)

- Durée : jusqu'à la guérison
- Ne pas débiter la prophylaxie si accouchement imminent (avis obstétrical)
- En cas d'HBPM à dose prophylactique renforcée, surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3ème injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé
- Si symptômes COVID présents dans le post-partum, prise en charge selon la voie d'accouchement :

➤ **En cas de voie basse :**

- Risque faible : discuter HBPM à dose prophylactique ± Bas anti-thrombose
- Risque modéré : HBPM à dose prophylactique ± Bas anti-thrombose
- Risque élevé : HBPM à dose prophylactique renforcée ± Bas anti-thrombose

Durée : jusqu'à la guérison consolidée

➤ **En cas de césarienne :**

- HBPM à dose prophylactique standard ou renforcée selon niveau de risque et prise en compte des OR ± Bas anti-thrombose. Durée : adaptée à l'Odds Ratio

3. Prise en charge obstétricale :

3.1. La décision de l'accouchement :

Celle-ci ne doit pas être prise avant terme sauf devant une dégradation de l'état de santé maternel ou une souffrance fœtale

L'infection par la Covid-19 n'est pas une indication absolue pour mettre fin à la grossesse, cela devrait être évalué au cas par cas. Le retentissement maternel, l'âge gestationnel et l'état intra-utérin du fœtus sont les facteurs déterminants principaux. Lorsque la surveillance materno-fœtale est sans particularité, c'est l'âge gestationnel qui détermine le moment de l'accouchement. Les obstétriciens de la ville de Wuhan suggèrent que le moment de l'accouchement des grossesses compliquées par la Covid-19 soit fondé sur les quatre principes suivants [175]:

1) En cas de problème obstétrical : placenta prævia, prééclampsie, mal présentation, etc., le moment de l'accouchement devrait être déterminé selon les indications obstétricales classiques.

2) Si l'infection par la Covid-19 ne répond pas au traitement, il faut envisager un accouchement précoce, même en l'absence d'indications obstétricales.

3) Si l'infection maternelle à la Covid-19 est jugée grave ou critique, (selon les critères de diagnostic du Nouveau programme de diagnostic et de traitement de la pneumonie à coronavirus de la Commission nationale de la santé et de la médecine (cinquième édition)), l'accouchement doit être envisagé pour diminuer la morbi-mortalité de la mère indépendamment de l'âge de gestation, il a été prouvé que l'oxygénation maternelle peut être rapidement rétablie par l'accouchement dans ces circonstances.

(a) Grave : détresse respiratoire (RR 30 battements / min), ou saturation artérielle en oxygène < ou = à 93 % au repos, ou pression d'oxygène dans le sang artériel (Pao₂) / concentration en oxygène (Fio₂) < à 300 mmHg ;

(b) Critique : Défaillance respiratoire et ventilation mécanique nécessaires, ou état de choc, ou une défaillance d'organe avec une PEC en unité de soins intensifs.

En résumé, l'état maternel détermine le moment de l'accouchement. La sécurité maternelle devrait la priorité.

3.2. Accouchement par voie basse :

- L'accouchement doit avoir lieu dans une salle d'isolement à pression négative [175].

- Si une salle d'isolement à pression négative n'est pas disponible, une salle d'isolement simple devrait être utilisée pour l'accouchement. Il ne faut pas utiliser une salle d'accouchement ordinaire [175].
- Limiter le personnel contact, une protection stricte contre les infections pour tout le personnel présent doit être respectée tout au long du processus d'accouchement [175]
- La parturiente garde le masque au cours de l'accouchement, si besoin d'oxygène, mettre la lunette d'oxygène sous le masque [163].
- Mesurer la saturation maternelle en oxygène si nécessaire (SpO2 doit être supérieure à 94 %) ; Surveiller la température, la fréquence respiratoire et le SpO2 toutes les heures [163].
- Le monitoring fœtal continu est recommandé; en raison d'un risque possiblement accru de détresse fœtale [163].
- Procédure d'accouchement habituelle, après installation des champs stériles.
- Voie d'accouchement : pas de modification de la voie d'accouchement en raison de l'infection. Maintien des indications obstétricales classiques [174].
- En cas de progression normale du travail, les examens vaginaux doivent être réduits au minimum (c'est-à-dire toutes les 2 à 4 heures) [163].
- Il n'existe aucune donnée probante pour déconseiller le clampage retardé du cordon ou encourager le nettoyage précoce du nouveau-né. Il convient de continuer à appliquer les pratiques courantes telles que le contact peau à peau (la mère doit porter un masque et s'être lavé les mains) et le clampage retardé du cordon [163].
- Si le nouveau-né ne présente pas d'indication de prise en charge en néonatalogie, il doit être pris en charge selon les recommandations en vigueur et confié à sa mère
- Allaitement maternel est recommandé sous réserve de respecter les conditions d'hygiène spécifiques.
- Si indication d'hospitalisation en néonatalogie : transfert selon le protocole en vigueur dans un incubateur fermé.
- À la fin de l'accouchement, il faut désinfecter la salle selon les normes recommandées en cas de Covid-19 [163].
- Les selles peuvent contenir le virus, une hygiène stricte est nécessaire.

- La parturiente et son nouveau-né restent en salle d'accouchement pendant les 2 heures du post partum sous la surveillance continue de la sage-femme [163].
- À la fin des 2 heures elle les transfère vers l'unité d'isolement Covid-19.
- Le médecin et la sage-femme se déshabillent un par un, selon le protocole en Vigueur.

3.3. La césarienne :

Le mode d'accouchement par césarienne doit être orienté par les indications obstétricales et selon l'état de santé maternel et fœtal.

-Indication maternelle : chez les femmes présentant une détresse respiratoire, le travail peut stresser la situation pulmonaire, et l'hypoxie maternelle présente également des risques pour le fœtus. Selon ce raisonnement, une césarienne pourrait être envisagée après 32-34 semaines chez les femmes souffrant d'une maladie grave, lorsque les risques de prématurité peuvent être supposés. Avant 32 semaines, des décisions doivent être prises par une équipe multidisciplinaire, en équilibrant les risques maternels et néonataux, en particulier chez les patientes intubées ou celles qui ont besoin d'une position allongée de la mère en raison d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë [176].

3.3.1. Déroulement de l'accouchement par césarienne [163] :

- Le professionnel de santé déjà habillé pour l'admission déshabille la patiente (qui porte un masque chirurgical) et la prépare pour l'intervention et la met sur le chariot dans la salle d'isolement pré-identifiée dans le circuit.
- Préparer la réception du nouveau-né : aviser le pédiatre en cas de besoin, préparer la table chauffante et les moyens de réanimation néonatale.
- Procédure habituelle d'anesthésie, Si intubation : mettre les champs stériles avec séparation entre opérateur et anesthésiste avant intubation. Anesthésiste porte un masque FFP2, lunette de protection et casaque.
- L'anesthésiste et l'opérateur surveillent la patiente à la salle de réveil (port de masque FFP2+ callot + sur chaussures + casaque non stérile) pendant 2 heures ;Si nécessité de réintervention pour une complication : réadmission de la parturiente au bloc opératoire avec la procédure césarienne.

3.3.2. Anesthésie :

L'anesthésie péridurale ou l'anesthésie générale peuvent être utilisées pour l'accouchement chez les femmes enceintes infectées à la Covid-19. La plupart des praticiens préconisent l'utilisation de l'anesthésie péridurale afin de réduire l'exacerbation de l'infection pendant le processus d'intubation/extubation et d'éviter les effets secondaires de l'anesthésie générale sur les nouveau-nés (diminution du tonus musculaire et respiration). Il est important de souligner que les anesthésistes doivent prendre les précautions nécessaires pour prévenir les infections [175].

4. La prise en charge dans le post-partum :

Le post-partum immédiat et la récupération post anesthésique après une césarienne seront effectués dans les mêmes conditions d'isolement et, idéalement, dans la même salle d'accouchement/de travail.

De préférence, la surveillance sera assurée par le même personnel infirmier, anesthésiste et obstétricien (port de masque FFP2+ callot + sur chaussures + casaque non stérile) jusqu'au transfert en salle d'hospitalisation[163].

La durée de l'hospitalisation et de l'isolement de la parturiente et de son nouveau-né dépend de leur état de santé.

En cas de signes de détresse respiratoire discuter transfert en service de soins intensifs [174].

L'administration prophylactique d'héparine de faible poids moléculaire est indiquée pendant l'hospitalisation et les 6 semaines suivantes, en raison de l'association de l'infection à COVID-19 avec la thrombose veineuse profonde et la thromboembolie pulmonaire chez les patients atteints de CO-VID-19 sévère.

Chez les femmes infectées plus de 4 semaines avant l'accouchement, la thromboprophylaxie doit suivre les critères standards.[163]

5. Prise en charge du nouveau-né : (Annexe 2)

La SFN (Société Française de Néonatalogie) et Le GPIIP (Groupe de pathologie Infectieuse Pédiatrique) ne recommandent actuellement pas la séparation mère enfant et ne contre indique pas l'allaitement [174].

Le contact peau à peau profite à la fois à la mère et au nouveau-né : [177]

- o Diminution de l'anxiété maternelle dans la période post-partum immédiate
- o Diminution du risque de dépression dans la première année post-partum

- o Amélioration du tonus utérin et diminution des saignements
- o Amélioration du gain de poids et de la qualité du sommeil chez le nouveau-né

La mère doit porter un masque chirurgical et pratiquer l'hygiène des mains lorsqu'elle est en contact étroit avec son enfant, en particulier lorsqu'elle le nourrit. Les nouveau-nés asymptomatiques pourraient être renvoyés après l'accouchement et être soignés par un membre de la famille asymptomatique avec les mesures d'isolement adéquates. S'ils sont symptomatiques ou présentent d'autres critères d'hospitalisation (prématurité, etc.), ils seront admis dans une zone isolée définie dans l'unité de soins néonataux [178,179].

➤ **L'allaitement :**

L'allaitement présente d'importants effets bénéfiques pour le développement du nouveau-né et du lien mère-enfant. À ce jour, aucun cas de transmission lié à cette pratique n'a été décrit et le virus SARS-CoV-2 n'a pas été retrouvé dans le lait maternel de mères positives [180].

L'allaitement devrait être encouragé, en maintenant des mesures préventives adéquates. Les mères COVID-positives devraient porter un masque chirurgical et se désinfecter les mains avant d'allaiter, et le nouveau-né peut rester dans la même chambre que sa maman [181].

La transmission d'anticorps contre le SARS- CoV-2 au nourrisson par le lait maternel est possible ; toutefois, il existe peu de données probantes sur cette transmission, et les bienfaits de protection sont incertains [163].

L'Organisation mondiale de la Santé recommande l'allaitement dans la première heure de vie si l'état de la mère le permet[182].

III. Prophylaxie :

1. Mesures de prévention :

En pratique, ce qu'il faut faire en 5 points

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Dans les lieux de soins, appliquer au moins les mêmes mesures barrières que celles qui sont recommandées en population générale. 2. Organiser au mieux les consultations pour que les patients se croisent le moins possible dans les salles d'attente. 3. Renforcer les mesures d'hygiène de base dans les salles d'examen et les salles d'attente. 4. L'hygiène des mains est essentielle. 5. Le port du masque chirurgical est important pour les soignants. |
|--|

Selon International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), chaque femme enceinte est considérée { haut risque d'infection par le Covid-19, et doit prendre des mesures préventives strictes[183,184] :

- **Geste 1** : Se laver les mains souvent.
 - **Geste 2** : Se couvrir le nez et la bouche quand on tousse ou éternue.
 - **Geste 3** : Se moucher dans un mouchoir à usage unique, le jeter et se relaver les mains.
 - **Geste 4** : Porter un masque lorsqu'on est malade (notamment lorsqu'on est en contact avec des personnes fragiles).
 - **Geste 5** : respect strict des mesures de distanciation sociale même avec leurs partenaires (domestiques).
- En cas de fièvre, de toux et de difficultés respiratoires, consulter un médecin sans tarder. Téléphoner avant de se rendre dans un établissement de santé et suivre les instructions des autorités sanitaires locales.
 - Les femmes enceintes et celles qui viennent d'accoucher doivent se rendre à leurs consultations médicales habituelles, conformément aux politiques locales et en suivant des mesures adaptées pour réduire la transmission possible du virus[185].

Concernant les femmes enceintes travaillant dans des environnements à haut risque, le transfert vers des environnements à faible risque est préférable. À partir de 24 semaines de grossesse ces femmes devraient être strictement protégées contre l'infection et être retirées des lieux de travail exposés à des risques élevés tels que les structures sanitaires [183].

Organiser au mieux les consultations : [184]

- Favoriser la télémedecine.
- Privilégier les rendez-vous même en cas de consultations urgentes.
- Espacer les rendez-vous en allongeant les temps prévus consacrés aux consultations pour éviter les retards et l'attente des patients en salle.
- Reporter les consultations qui peuvent l'être.
- Limiter les visites.
- Proposer un masque à tous.

Renforcer l'hygiène de base

- Désinfecter souvent (dans l'idéal après chaque patient) la table d'examen, la balance et les instruments diagnostiques (stéthoscope, otoscope, mètre, balance...).

L'hygiène des mains est essentielle

- Le lavage des mains à l'eau et au savon est efficace à condition qu'il soit bien fait et dure suffisamment longtemps (20 à 30 '').

- Le port du masque chirurgical est suffisant pour la majorité des soins courants à condition qu'il soit bien porté (couvrant le nez, la bouche, et le menton, lien 3), bien adapté, sur une période < 4 heures, en évitant de le toucher, de l'enlever et le remettre et en se nettoyant les mains (SHA) après l'ablation.

2. La vaccination :

Pour le moment, plusieurs entreprises biopharmaceutiques travaillent au développement de vaccins potentiels afin de contrer la pandémie de COVID-19.

Le vaccin idéal devrait induire une excellente immunité muqueuse au niveau des voies aériennes supérieures afin de prévenir non seulement la maladie et ses possibles complications, mais aussi la transmission interhumaine soit administrable à une fraction large de la population de tous les continents, y compris les personnes les plus fragiles [186].

Plusieurs types de vaccins existent[187] :

- Les « vaccins à ARN messager », comme ceux de BioNTech-Pfizer, Moderna ou CureVac, consistent à injecter dans l'organisme des molécules d'ARN messager », fabriqué en laboratoire. Cet ARN, encapsulé dans des particules de lipides, sans adjuvant chimique, ordonne aux cellules au niveau du site d'injection (principalement les cellules musculaires et les cellules du système immunitaire) de fabriquer une protéine spécifique du virus responsable de la COVID, ce qui activera une réponse immunitaire. Il est ensuite rapidement éliminé.

- Les vaccins développés par AstraZeneca et par Janssen reposent quant à eux sur un « vecteur viral non répliquatif » : un virus inoffensif qui ne peut se reproduire dans les cellules est utilisé pour transporter le matériel génétique du coronavirus, fabriquant la protéine qui enclenchera une réponse immunitaire.

- Les « vaccins à virus inactivé », les plus couramment utilisés, et les « vaccins à virus vivant atténué » reposent sur une injection du virus entier ou d'une partie de virus préalablement rendu inoffensif afin de déclencher une réponse immunitaire en cas d'infection.

L'efficacité du vaccin est généralement rapportée comme une réduction du risque relatif RRR (c'est le rapport entre la différence de risque entre le groupe vacciné et le groupe témoin d'une part et le risque dans le groupe témoin d'autre part). Le classement par efficacité rapportée donne des réductions de risque relatif de 95 % pour les vaccins BioNTech-Pfizer, 94 % pour le Moderna, et 67 % pour les vaccins AstraZeneca [188].

➤ **Vaccination des femmes enceintes contre la COVID-19 :**

Les études ont montré que les vaccins à ARNm sont sûrs chez la femme enceinte, ils n'entraînent pas plus de fausses couches ni de diminutions de la fertilité. Jusqu'à présent, près de 100 000 femmes enceintes ont reçu des doses de vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2 aux Etats-Unis sans qu'aucun effet indésirable ne soit observé sur la mère ou l'enfant.

En Suisse, l'office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Société Suisse de Gynécologie Obstétrique (SSGO) donne la possibilité aux femmes enceintes présentant certaines maladies chroniques (Tableau 2) ainsi qu'un risque accru d'exposition (personnel de santé) de se faire vacciner contre le COVID-19 au 2e et 3e trimestre [181].

IV. Le protocole thérapeutique spécifique pour la prise en charge des femmes enceintes confirmées COVID-19 au Algérie [189] :

1. Rappel de la démarche diagnostique générale :

Cette démarche diagnostique doit reposer sur un faisceau d'arguments basés sur :

- des critères épidémiologiques qu'il importe de rechercher systématiquement ;
- des critères cliniques associant fièvre, toux et/ou dyspnée +/- asthénie - myalgies, troubles digestifs, anosmie - agueusie sachant que cette symptomatologie peut être variable d'un patient à l'autre
- des critères biologiques se traduisant par une leucopénie, et / ou une lymphopénie – une CRP élevée - une VS accélérée

A ce faisceau d'arguments s'associe un critère radiologique de forte présomption basé sur les images typiques du scanner thoracique à type de :

- ❖ Opacités en verre dépoli avec aspect en plage/ nodulaire.
- ❖ Condensation avec aspect en bande / nodulaire.
- ❖ crazy paving :réticulations au sein du verre dépoli.

La certitude diagnostique est apportée par la positivité de la RT-PCR qui reste l'examen de référence.

2. Démarche thérapeutique

2.1. Concernant le traitement spécifique

Est éligible au traitement spécifique du Covid-19 :

- toute femme enceinte présentant une RT-PCR positive et ;
- En cas d'indisponibilité du test virologique par RT-PCR, toute femme enceinte présentant

Les critères épidémiologiques et cliniques sus cités associées à des images typiques à l'examen tomodensitométrie thoracique.

Ce traitement spécifique fait appel au protocole national basé sur l'association :

- Hydroxy- Chloroquine cp 200 mgx3/j pdt 10 j + Azithromycine 500mg 1er j puis 250mg/j pdt 4j.

Ce traitement devra être entrepris en milieu hospitalier et prescrit en l'absence de contre-indications et sous surveillance médicale.

En complément de ce traitement spécifique, il est préconisé de prescrire des Héparines à Bas Poids Moléculaire (HBPM) à doses préventives.

TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION :

□ Si la femme est asymptomatique :

Mesures générales et une surveillance rigoureuse est nécessaire.

Vitamine C : 1g trois fois par jour pendant 10 jours.

Vitamine D : 100 000 UI toutes les deux semaines durant deux mois (quatre doses)

Sulfate de Zinc : cp /j.

□ Si la femme est symptomatique :

Antibiothérapie : Amoxicilline 3g par jour pendant 10j / Azithromycine 500 mg à J1, puis 250 mg/Jour de J2 à j5 ;

En association avec : Vitamine C : 1g trois fois par jour pendant 10 jours.

Vitamine D : 100 000 UI de toutes les deux semaines durant deux mois (quatre doses)

Zinc : cp/j.

PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME ENCEINTE AYANT LA COVID-19 SEVERE

□ La prise en charge des cas sévères de COVID-19 doit être faite dans une **unité de réanimation** :

- o Appliquer les mesures générales de prévention de la COVID – 19.
- o Renforcer la surveillance de la grossesse.
- o Évaluer le pronostic materno-fœtal.
- o Administrer les corticoïdes et le sulfate de magnésium si AG $\geq$ 28 semaines et $<$ 34 semaines.
- o Adopter le décubitus latéral gauche pour une meilleure perfusion utéro- placentaire quel que soit leur statut respiratoire (détresse ou pas).
- o Assurer une bonne oxygénation immédiatement pour limiter les conséquences de l'hypoxémie sur la grossesse.
- o En cas de surinfection bactérienne, une antibiothérapie à large spectre doit être débutée (Ceftriaxone 1 gramme toutes les 12 heures).
- o Assurer une bonne perfusion.
- o A l'absence de choc, maintenir l'équilibre hydro-électrolytique par la perfusion de cristalloïdes (Sérum salé).
- o En cas d'état de choc, le remplissage vasculaire et la norépinephrine sont utilisées pour maintenir la pression artérielle moyenne $\geq$ 60 mm Hg.
- o Recourir à l'hémodialyse en cas d'insuffisance rénale secondaire au sepsis sévère ou de troubles électrolytiques non corrigés par les mesures médicamenteuses.
- o Envisager l'extraction fœtale en concertation avec le pédiatre à partir de 34 SA ou en cas d'urgence.

2.2. Concernant la prise en charge obstétricale

Cette prise en charge, sur le plan obstétrical, dépend de la présence, ou pas, d'une dyspnée :

A. Dans le cas où la patiente présente une dyspnée :

L'hospitalisation se fait au centre de référence COVID-19 et la prise en charge se fera comme suit :

- Si l'âge gestationnel est $\geq$ 39 semaines d'aménorrhée (SA), il y a lieu de faire l'extraction fœtale par césarienne.
- Si l'âge gestationnel est compris entre 28 et 39 (SA), l'extraction fœtale sera discutée au cas par cas, de façon collégiale.

B. La patiente ne présente pas de dyspnée :

Une urgence obstétricale devra être recherchée : avortement, travail, hémorragie du 3ème trimestre, la prise en charge en dépendra :

- Si la patiente ne présente pas d'urgence obstétricale :

- Repos
- Bilan : FNS - glycémie - CRP - urée sanguine - créatinémie - ASAT- ALAT- ionogramme sanguin - ECG
- Traitement spécifique selon les modalités suscitées : Hydroxychloroquine cp 200 mg x 3/j pdt 10 j + Azithromycine cp 500mg 1er jour puis 250mg/j penchant 4 jours
- HBPM à dose préventive
- Traitement obstétrical : si l'âge gestationnel est :
 - ≥ 39 SA : il faut déclencher l'accouchement ou pratiquer la césarienne selon la situation obstétricale
 - ≤ 39 SA : la prise en charge obstétricale est classique en l'absence d'urgence obstétricale

- Si la patiente présente une urgence obstétricale :

- Hospitalisation dans un service d'obstétrique, en unité d'isolement :
- Voie d'abord
- Bilan : FNS – glycémie - CRP - urée sanguine - créatinémie - ASAT- ALAT- ionogramme sanguin – ECG
- Traitement spécifique selon les modalités sus citées: Hydroxychloroquine cp 200 mg x 3/j pdt 10 j + Azithromycine cp 500mg 1er jour puis 250mg/j penchant 4 jours.
- HBPM à dose préventive.
- Paracétamol 1g/8h.
- Traitement obstétrical :
 - ≥ 39 SA : il faut déclencher l'accouchement ou pratiquer la césarienne selon la situation obstétricale
 - ≤ 39 SA : la prise en charge obstétricale est classique en l'absence d'urgence obstétricale.

2.3. Concernant la prise en charge du Nouveau-né :

- Le nouveau-né sera remis à la maman.

- La distance berceau-maman doit être de 2 mètres.
- L'allaitement est possible avec port de masque et désinfection des mains et mamelons mais après avis du médecin.



Partie Pratique





Chapitre III : Matériels et Méthodes



I. Type d'étude et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle réalisée entre le 01/06/2020 et le 31/10 /2021 soit une période de 16 mois portant sur les cas de COVID-19 au cours de la grossesse, de l'accouchement et dans le post partum concernant 35 patientes enceintes atteintes du covid-19 à LAGHOUAT.

II. Population d'étude :

Notre étude a porté sur toutes les femmes enceintes atteintes du covid-19, accouchées et admises dans le service de gynécologie obstétrique et le service de covid de l'EPH de LAGHOUAT durant la période d'étude.

III. Critère d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude toutes les femmes enceintes :

- hospitalisées dans les services de gynécologie obstétrique et de covid de l'EPH de LAGHOUAT.
- elles étaient atteintes de Covid 19 confirmé par un test PCR positif.
- présence des signes cliniques + des images de TDM (scanographiques) typiques de Covid 19.

IV. Critère de non inclusion :

- Dans cette étude, nous avons exclu les femmes enceintes consultantes qui ne répondent pas à la définition des cas confirmés.
- Les femmes enceintes porteuses d'autres infections que COVID 19.
- Les femmes enceintes dont le résultat du test de RT-PCR est négatif.
- Les femmes non enceintes.

V. Collection des données :

Les données ont été collectées rétrospectivement dans le respect de l'anonymat des patients à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche d'exploitation regroupant l'ensemble des items épidémiologiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs au cours de l'hospitalisation (Annexe 3)

Le recueil des données évolutives après la sortie de l'hôpital a été fait par des appels téléphoniques.

➤ Les documents utilisés :

- Les dossiers médicaux : contiennent les items épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs sur les femmes enceintes atteintes du covid19.
- Les registre du protocole obstétricale (césarienne et accouchement)
- Les dossiers et le registre des nouveau-nés.

VI. Analyse des données :

Les données recueillies ont été informatisées et analysées par les Microsoft office Excel® et Word version 16.0.

VII. Les paramètres étudiés :

Dans cette étude, il a été défini :

La grossesse est l'état de la femme enceinte. Elle commence avec la fécondation et se termine avec l'accouchement

Le diagnostic de confirmation est :

- Clinique par la suppression des règles
- Paraclinique repose sur un dosage des β HCG plasmatique et/ou une échographie pelvienne.

Cas confirmé d'infection au SARS-CoV-2 : défini par

- Soit la positivité du résultat du test (RT-PCR) quels que soient les signes cliniques et les symptômes.
- Soit par un test rapide antigénique positif avec la présence des signes cliniques + des images de TDM (scanographiques) typiques de Covid 19.



Chapitre IV : Résultats



I. Données épidémiologiques :

1. Selon l'âge :

Tableau 8: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
18 – 25	4	11,4%
26 – 35	19	54,3%
36 ans et plus	12	34,3%
Total	35	100%

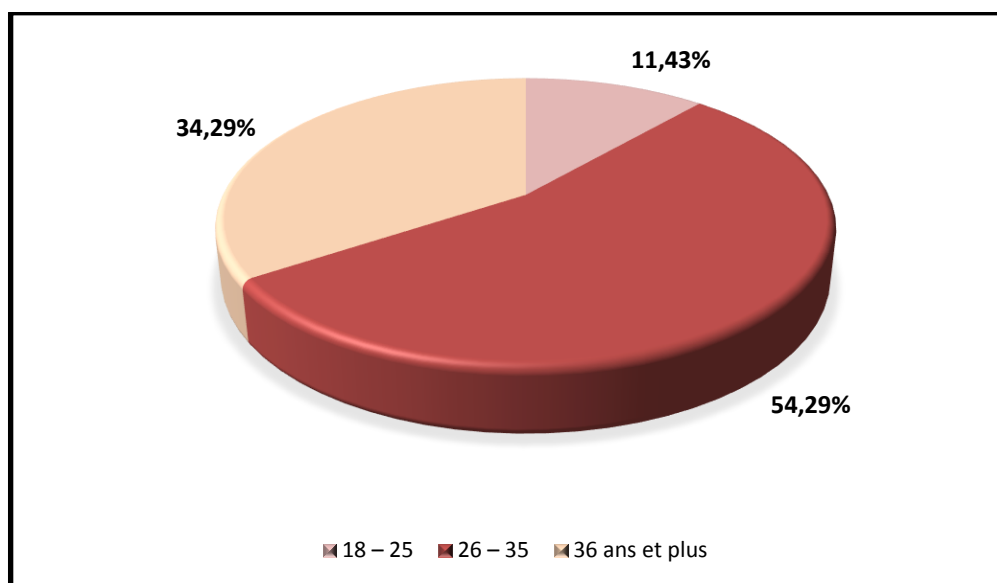


Figure 12: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Commentaire :

L'âge des femmes enceintes infectées par la COVID-19 en cette période variait entre 21 ans et 45 ans avec un âge moyen de 34 ans. La tranche d'âge entre 26-35 ans a représenté plus de 54,3 % des cas enregistrés.

2. Selon les antécédents médicaux :

Tableau 9: La répartition des patientes selon les ATCD médicaux.

ATCD médicaux	Effectif	Pourcentage %
HTA	08	23%
Diabète	09	26%
Goitre	01	3%
Obésité	07	20%
Sans ATCD	06	17%

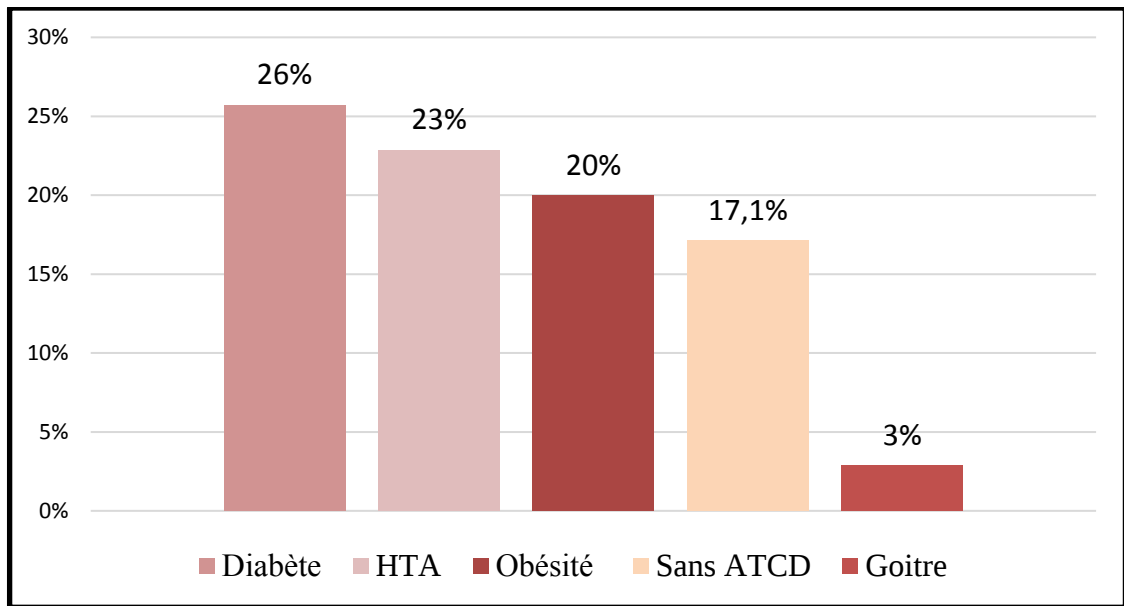


Figure 13 : La répartition des patientes selon les ATCD médicaux.

Commentaire :

Parmi les patientes 40% avaient des antécédents médicaux : l'HTA représente 23 % de nos patientes et le diabète 26%.

3. Selon la parité :

Tableau 10: la répartition des patientes selon la parité.

Parité	Effectif	Pourcentage %
Primipare	05	14%
Multipare	30	86%
Total	35	100%

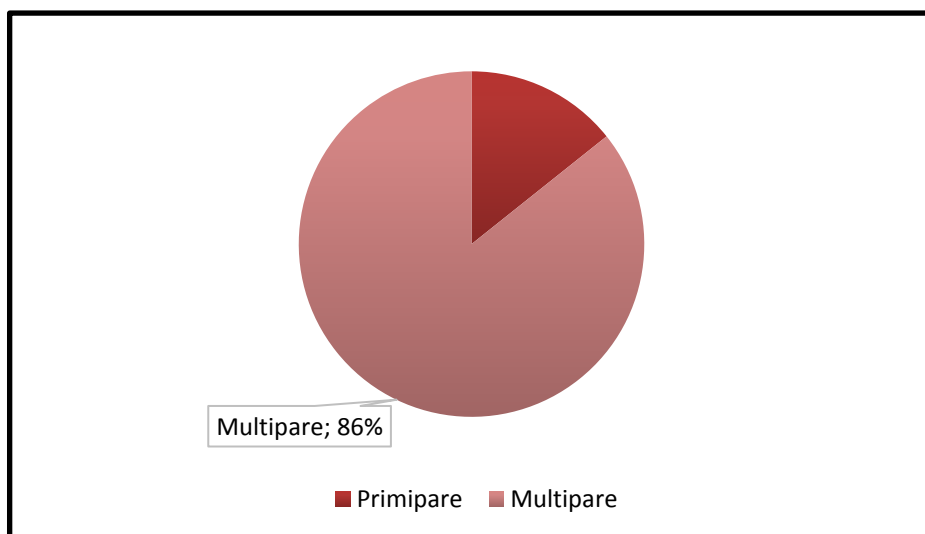


Figure 14: la répartition des patientes selon la parité.

Commentaire :

Les multipares sont les plus touchées par la covid-19, avec un pourcentage de 86%.

4. Selon le terme de la grossesse lors du diagnostic :

Tableau 11: la répartition des patientes selon le terme de la grossesse.

Terme	Effectif	Pourcentage %
Grossesse 1 ^{er} Trimestre	00	0%
Grossesse 2 ^{ème} Trimestre	05	14%
Grossesse 3 ^{ème} Trimestre	30	86%
Total	35	100%

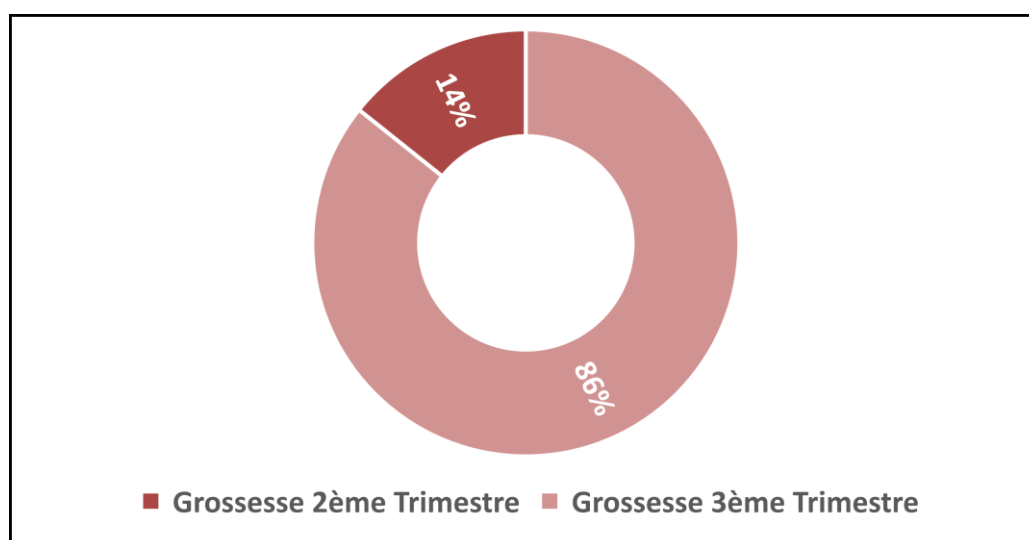


Figure 15: la répartition des patientes selon le terme de la grossesse.

Commentaire :

Nos patientes ont été admises pendant le 3ème trimestre de la grossesse dans 86% des cas. L'âge gestationnel moyen lors du diagnostic est 33 SA.

II. Critères de diagnostic :

1. Selon les signes cliniques à l'admission :

Tableau 12: la répartition des patientes selon les signes cliniques à l'admission.

Signes cliniques		Effectif	Pourcentage %
Signes respiratoires	<i>Toux</i>	21	60%
	<i>Dyspnée</i>	27	77%
	<i>Douleur thoracique</i>	17	49%
	<i>Mal de gorge</i>	23	66%
Signes digestifs	<i>Vomissement</i>	8	23%
	<i>Diarrhée</i>	9	26%
Signes généraux	<i>Fièvre</i>	28	80%
	<i>Céphalée</i>	22	63%
	<i>Asthénie</i>	7	20%
	<i>Anorexie</i>	8	23%
<i>Autres symptômes</i>	<i>Myalgies</i>	23	66%
	<i>Anosmies</i>	11	31%
	<i>Agueusie</i>	12	34%

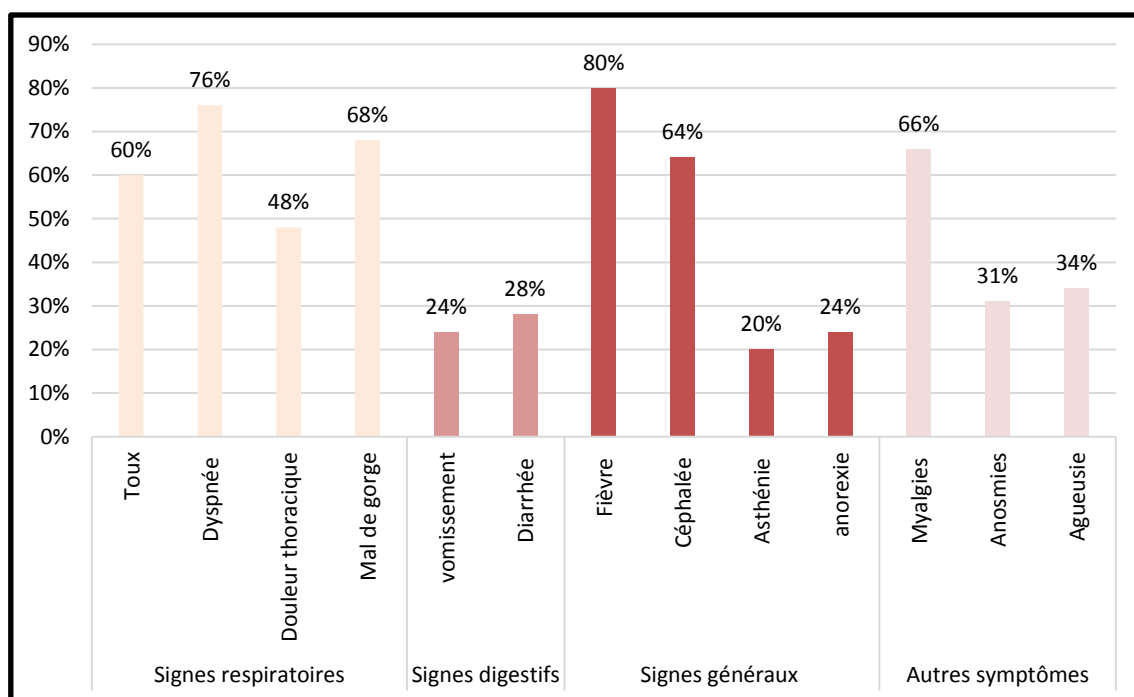


Figure 16 : la répartition des patientes selon les signes cliniques à l'admission.

Commentaire :

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient d'abord la fièvre 80%, la Dyspnée 77% puis myalgies 66%. Les symptômes les moins fréquents étaient l'asthénie 20% l'anorexie 23% et la vomissement 23%.

2. Selon les paramètres vitaux :

Tableau 13: la répartition des patientes selon les signes vitaux à l'admission.

Signe vital	Moy	Column1	Effectif	Pourcentage %
FR	26.4	> 20/min	26	74%
		< 12/min	0	0%
		NI	4	11%
GCS	13.8	< 15	7	20%
		15	26	74%
		< 8	2	6%
Température °c	37.c	>37.5°C	28	80%
		NI	5	14%
		< 36 °c	2	6%
FC	102.15	>100 bpm	16	46%
		< 60 bpm	2	6%
		NI	10	29%
PAM	81.97	>65mmHg	30	86%
		< 65mmHg	2	6%
SpO2 % à l'air ambiant	78	< 92%	26	74%
		> 92 %	6	17%

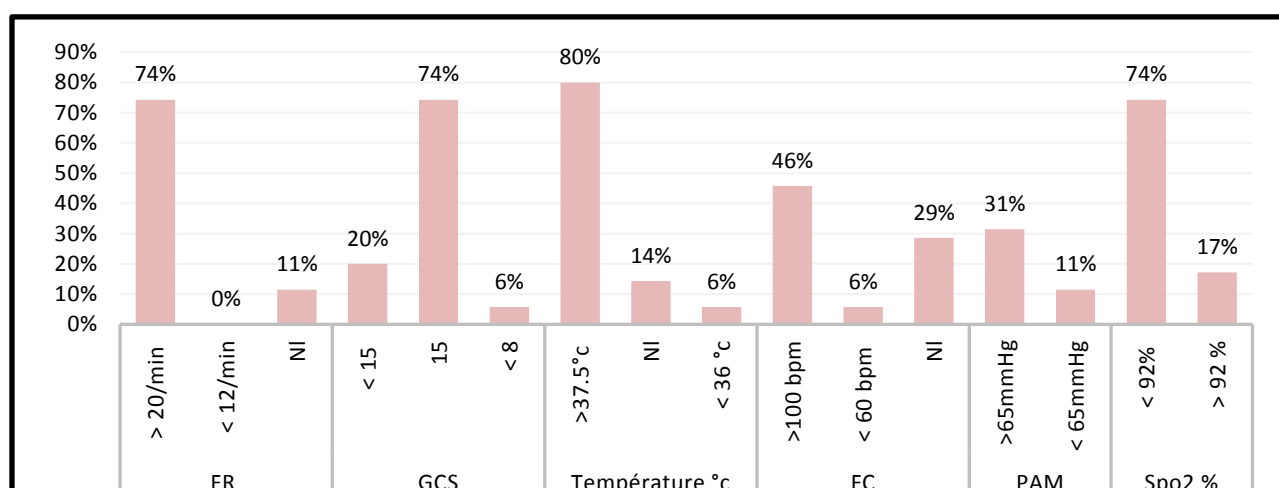


Figure 17 : la répartition des patientes selon les signes vitaux à l'admission.

Commentaire :

74% de nos patientes ont été polypnéiques, la fièvre a été le symptôme majeur (80%), la désaturation était présente chez 74% de nos patientes avec une SpO2 moyenne à 78.95%. Ainsi que la moitié des patientes (46%) présentent une tachycardie, 26% ont des troubles neurologiques dont 6 % avec un score de Glasgow de ≤ 8 .

3. Selon le résultat positif au test de dépistage à l'admission :

Tableau 14 : la répartition des patientes selon le test de confirmation.

<i>Signe vital</i>	<i>Affectif</i>		<i>Pourcentage</i>
	<i>Positif</i>	<i>Non réalisé</i>	<i>De réalisation</i>
<i>Test PCR</i>	28	7	80,0%
<i>Scanner thoracique</i>	13	22	37,1%
<i>Le test rapide antigénique</i>	23	12	65,7%
<i>Test sérologique</i>	5	30	14,3%

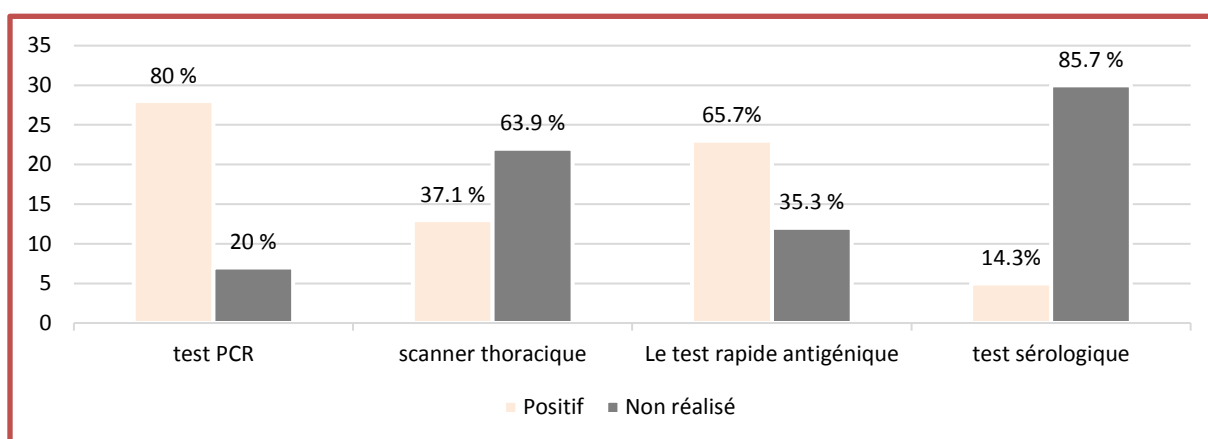


Figure 18 : la répartition des patientes selon le test de confirmation.

Commentaire :

Le test PCR était réalisé chez 80% des patientes. En revanche le test sérologique est le moins pratiqué dans le dépistage

4. Selon le résultat du scanner thoracique :

Tableau 15: La répartition des patientes selon le résultat du scanner thoracique.

<i>Résultats Scanner Thoracique</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>Minime < 10%</i>	2	5,7%
<i>Modéré (10 - 25%)</i>	2	5,7%
<i>Étendu (25 - 50%)</i>	6	17,1%
<i>Sévère (50 – 75%)</i>	3	8,6%
<i>Critique ≥ 75%</i>	0	0%
<i>TDM non réalisé</i>	22	62,9%
<i>Total</i>	35	100,0%

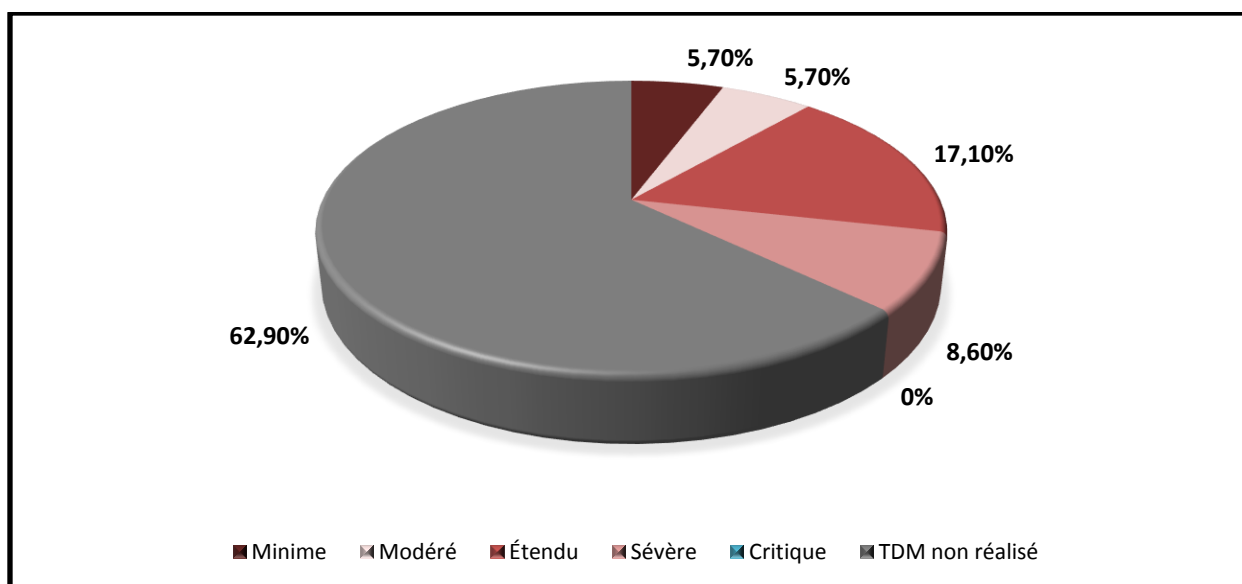


Figure 19 : La répartition des patientes selon le résultat du scanner thoracique.

Commentaire :

Le scanner thoracique n'était pas réalisé chez plus de la moitié (62.9% de nos patientes). La plupart de celles qui l'ont fait ont présenté des lésions étendues (46%).

5. Selon leurs nécessités d'hospitalisation en réanimation :

Tableau 16: La répartition des patientes selon leurs nécessité d'hospitalisation en réanimation.

<i>Hospitalisation en réanimation</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>Oui</i>	05	14%
<i>Non</i>	30	86%
<i>Total</i>	35	100%

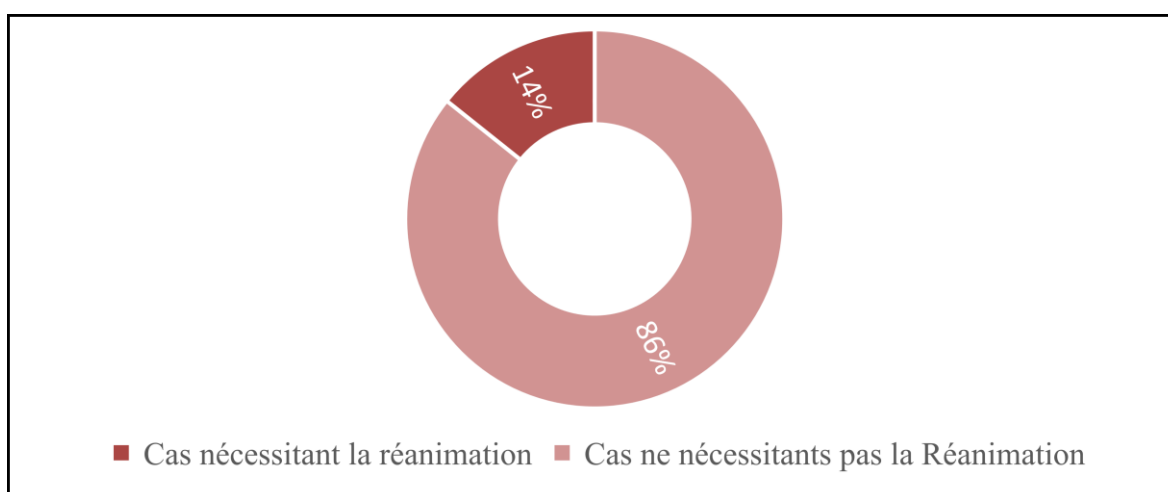


Figure 20: La répartition des patientes selon leurs nécessité d'hospitalisation en réanimation.

Commentaire :

14% (05) de cas enregistrés durant cette période ont été hospitalisées en réanimation médicale, dont 03 patientes ont été mises sous ventilation mécanique.

III. Paramètres biologiques :

Tableau 17 : Répartition des cas selon les paramètres biologiques.

Paramètres biologiques	Taux	Effectifs	Pourcentages%
<i>Hb</i>	<11 g/dl	18	51%
	Normal	17	49%
<i>Leucocyte</i>	Leucopénie <4.10 ³ /μl	1	3%
	Normal	16	46%
	Hyperleucocytose >10.10 ³ /μl	18	51%
<i>Lymphocyte</i>	Lymphocytose >4.10 ³ /μl	4	11%
	Normal	16	43%
	Lymphopénie <1,5.10 ³ /μl	16	46%
<i>CRP</i>	>6 mg/L	30	86%
	Normal	5	14%
<i>D-dimère</i>	>5000 μg/l	3	9%
	Non réalisé	32	91%
<i>Troponine</i>	>0.30 ng/l	2	6%
	Non réalisé	33	94%
<i>Fibrinogène</i>	>3.5 g/l	1	3%
	Non réalisée	34	97%
<i>Glycémie</i>	>1.8 g/l	10	29%
	Normal	22	62%
	<0.70 g/l	3	9%

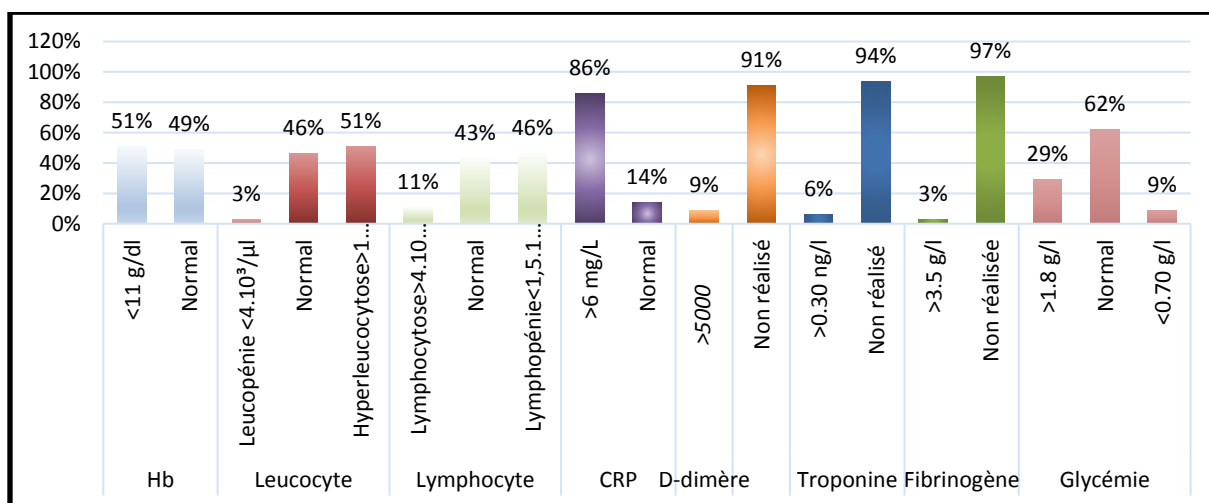


Figure 21: Répartition des cas selon les paramètres biologiques.

Commentaire :

Dans notre étude, les anomalies biologiques les plus fréquemment rapportées étaient l'augmentation de la CRP (86%), une anémie (51%), une hyperleucocytose (51%) qui est associée dans 44% avec une lymphopénie.

Pour la minorité des patientes qui ont été bénéficiées d'un dosage de marqueurs de coagulation (fibrinogène et D-dimères) le résultat était positif (3% et 9% respectivement).

IV. Prise en charge :

1. Prise en charge médical :

Tableau 18: Répartition des cas selon leurs prise en charge médicale.

Traitement		Effectif	Pourcentage%
Antibiotiques	Céfotaxime	28	80%
	Azithromycine	25	71%
	Métronidazole	17	49%
	Ciprofloxacine	9	26%
	Amoxicilline/acide clavulanique	5	14%
	Amikacine	4	11%
	Vancomycine	4	11%
	Gentamycine	3	9%
	Imipenème/cilastatine	2	6%
Corticoïde	Dexaméthasone	27	77%
Anticoagulants	Préventif	9	26%
	Curatif	21	60%
Hydroxy chloroquine		3	9%

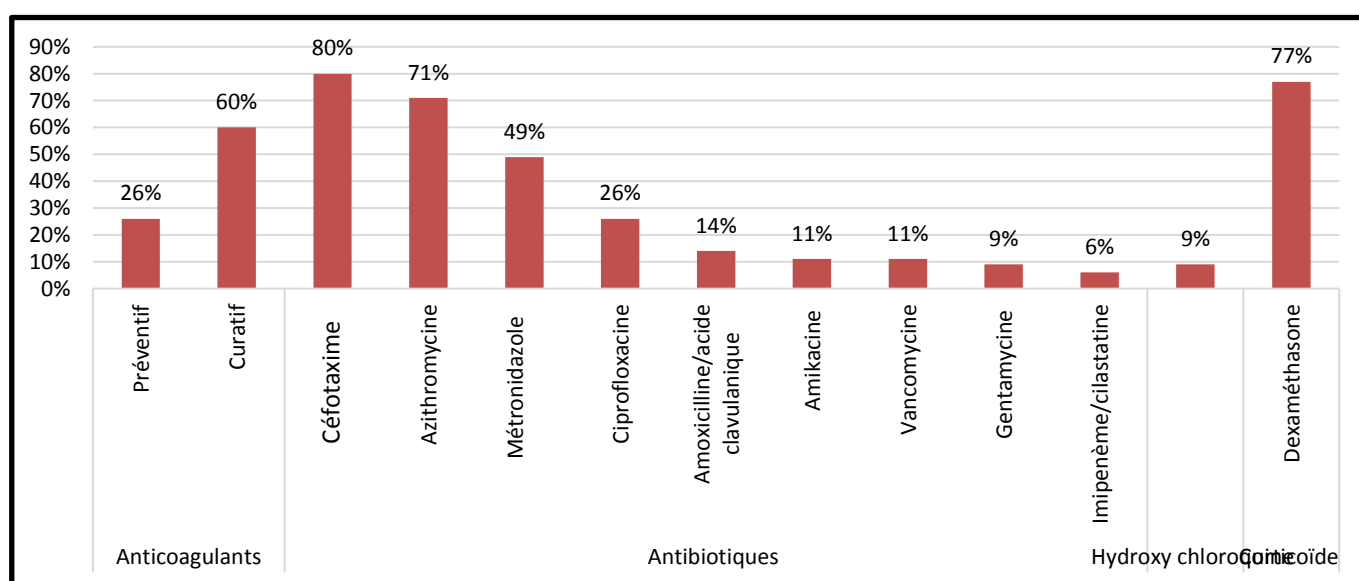


Figure 22: Répartition des cas selon leurs prise en charge médical.

Commentaire :

Tous les cas enregistrés durant cette période ont bénéficié d'une antibiothérapie, essentiellement par le céfotaxime (80%), l'Azithromycine (71%) et le métronidazole (49%), dont 86% des patientes ont été mises sous anticoagulation (60% curative) et 77% sous corticoïdes.

Tableau 19: Répartition des cas selon l'administration de l'oxygénothérapie durant l'hospitalisation.

Oxygénothérapie		Fréquence	Pourcentage %
Oxygénothérapie	<i>Oxygénothérapie nasale</i>	6	17%
	<i>Oxygénothérapie au masque</i>	10	29%
	<i>Ventilation mécanique</i>	5	14%
Pas d'oxygénothérapie		7	20%

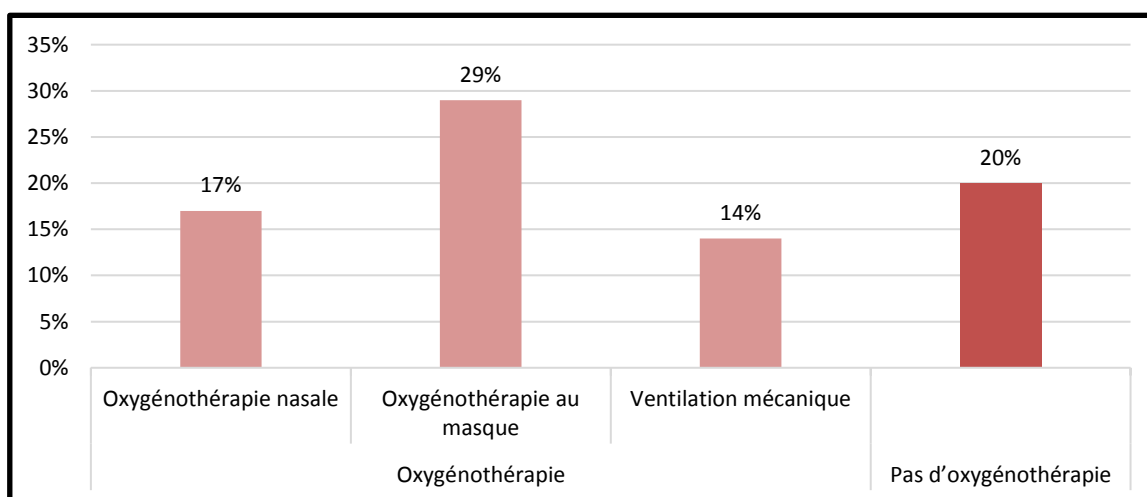


Figure 23 : Répartition des cas selon l'administration de l'oxygénothérapie durant l'hospitalisation.

Commentaire :

La plupart des patientes ont reçu une oxygénothérapie (80%), dont 14% des cas il y avait un recours à une ventilation mécanique.

2. Prise en charge obstétricale :

2.1. Le mode d'accouchement :

Tableau 20: la répartition des patientes selon le mode d'accouchement.

Mode d'accouchement	Effectif	Pourcentage %
Voie basse	07	20%
Voie haute	26	74,3%
Décès avant l'accouchement	2	6%
Total	35	100%

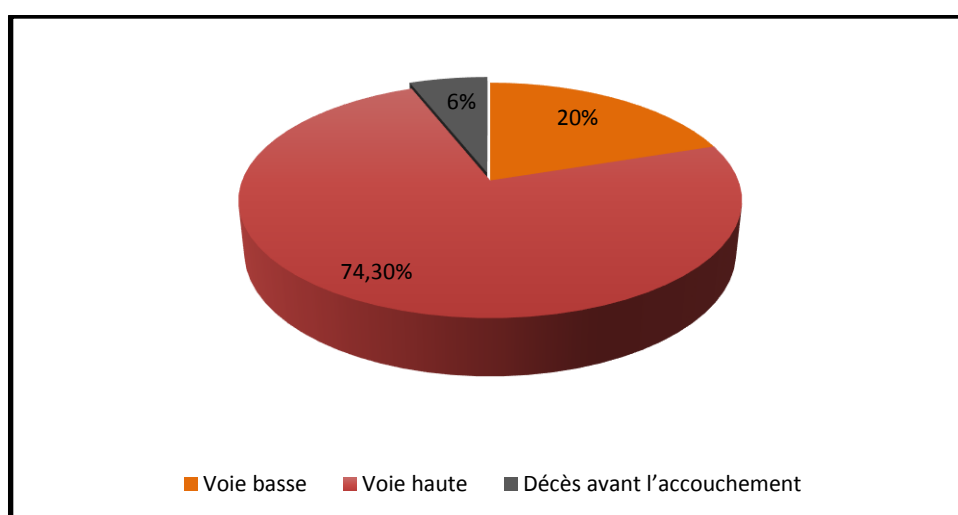


Figure 24: la répartition des patientes selon le mode d'accouchement.

Commentaire :

Environ 74,29 %, des patientes ont accouché par césarienne et deux permis eux sont décédées.

2.2. Selon l'indication de césarienne :

Tableau 21: Répartition des patientes selon l'indication de césarienne.

INDICATION DE CESARIENNE	Effectif	Pourcentage%
<i>Détresse respiratoire</i>	18	69%
<i>RPM</i>	1	4%
<i>SFA</i>	6	23%
<i>Macrosomie</i>	2	8%
<i>Prééclampsie</i>	2	8%

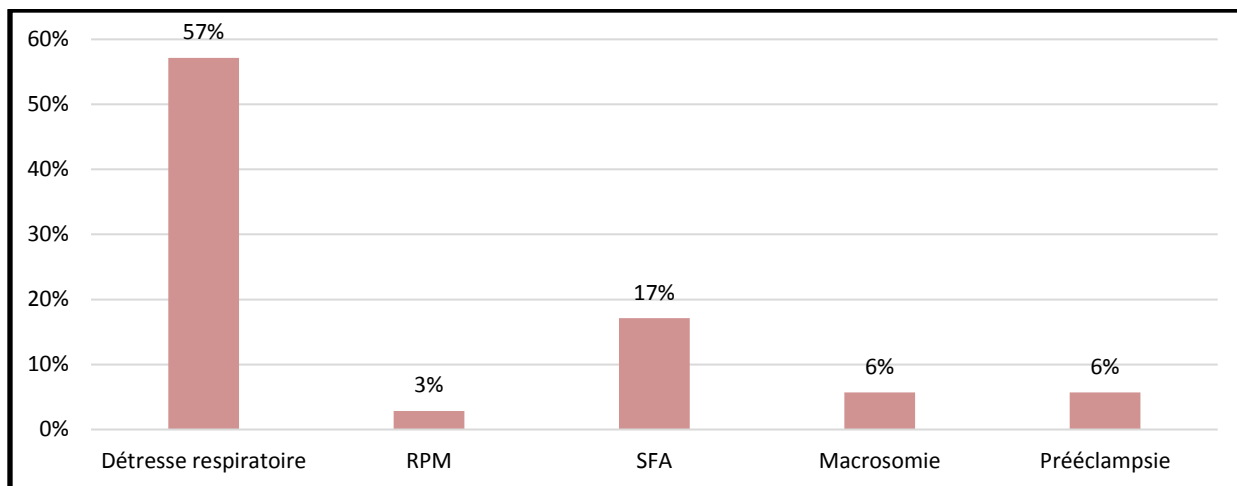


Figure 25: Répartition des patientes selon l'indication de césarienne.

Commentaire :

51% des patientes ont subi une césarienne due à une détresse respiratoire maternelle, et 17% pour une SFA.

V. Complications :

1. Complications maternelles :

1.1. Complications Générales :

Tableau 22: Répartition des cas selon les complications maternelles générales.

<i>Complications maternelles générales</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>Anémie sévère</i>	<i>4</i>	<i>11%</i>
<i>SDRA</i>	<i>13</i>	<i>37%</i>
<i>État de choc</i>	<i>3</i>	<i>9%</i>
<i>Embolie pulmonaire</i>	<i>2</i>	<i>6%</i>
<i>CIVD</i>	<i>1</i>	<i>3%</i>
<i>Sans complications</i>	<i>16</i>	<i>46%</i>

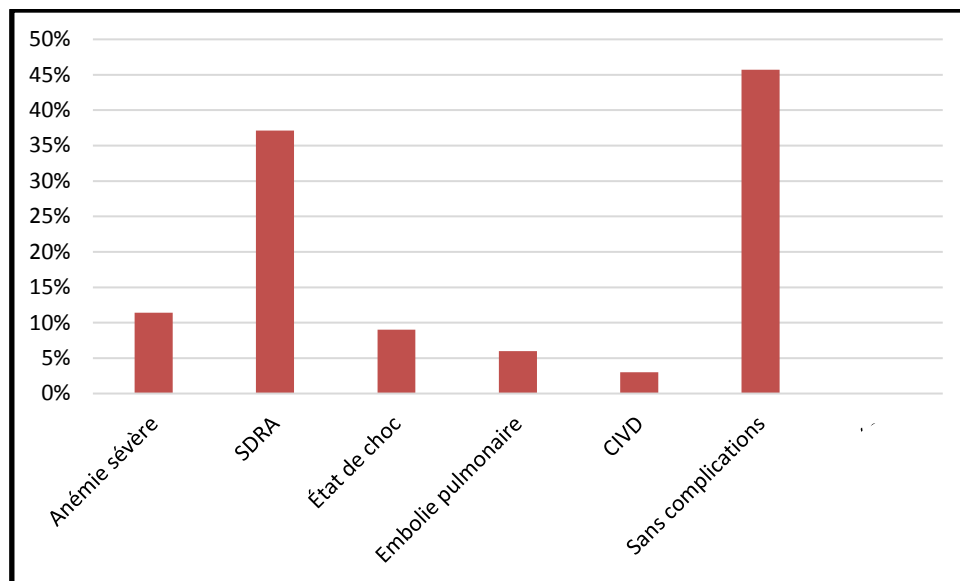


Figure 26: Répartition des cas selon les complications maternelles générales.

Commentaire :

La complication principale était le SDRA, avec un pourcentage de 37%.

1.2. Complications Obstétricales :

Tableau 23: Répartition des cas selon les complications maternelles obstétricales.

Complications maternelles obstétricales	Fréquence	Pourcentage%
Hémorragie obstétricale	4	11%
Prééclampsie	2	6%

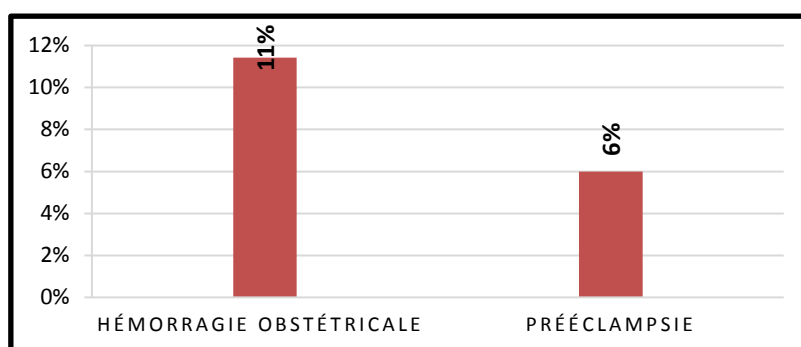


Figure 27 : Répartition des cas selon les complications maternelles obstétricales.

Commentaire :

26% des patientes ont développé des complications obstétricales, dont principalement l'hémorragie (11%) et la prééclampsie (6%).

2. Complications fœtales :

Tableau 24: La répartition des nouveaux nés des patientes selon les complications fœtales.

<i>Complications fœtales</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>Retard de la croissance intra utérin</i>	2	6%
<i>Mort fœtale in utéro</i>	2	6%
<i>Souffrance fœtale aigue</i>	17	49%
<i>Prématurité</i>	22	63%
<i>Décès néonatale</i>	2	6%
<i>Sans complications</i>	10	29%

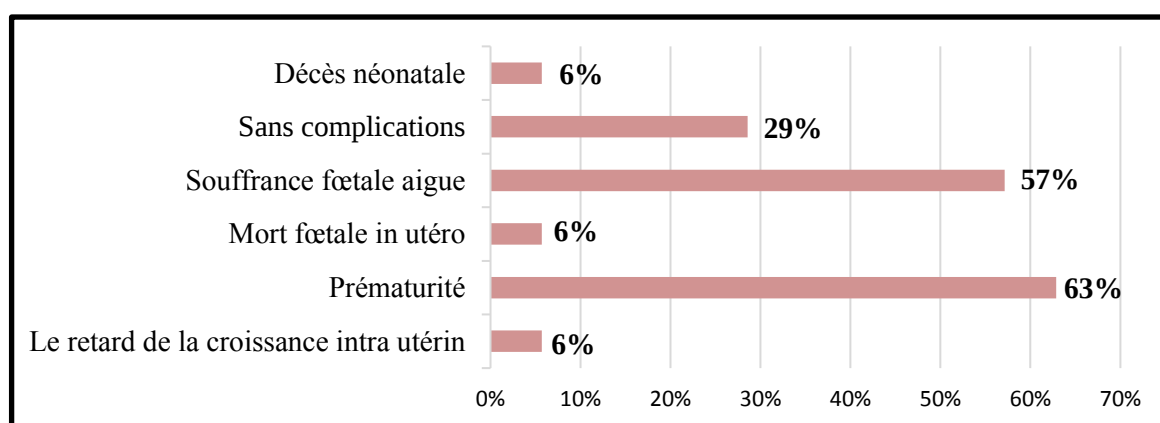


Figure 28: La répartition des nouveaux nés des patientes selon les complications fœtales.

Commentaire :

Dans notre étude, la prématurité était la complication la plus prédominante avec un pourcentage de 63%.

VI. Pronostic maternel :

Tableau 25 : La répartition des patientes selon l'évolution maternelle.

<i>L'évolution</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>Favorable</i>	29	83%
<i>Défavorable</i>	6	17%
<i>Total</i>	35	100%

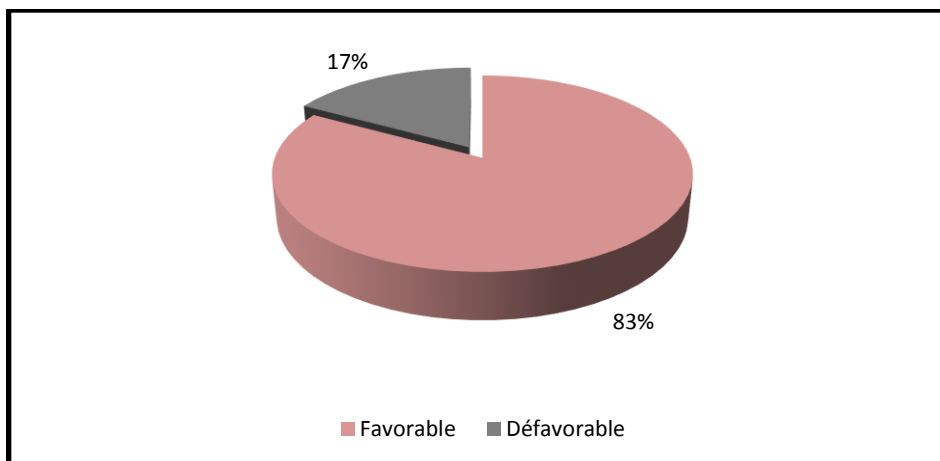


Figure 29 : La répartition des patientes selon l'évolution maternelle.

Commentaire :

Le Pronostic maternel est favorable dans 83%. En revanche Nous avons enregistré 6 décès maternels liés aux complications de la Covid 19, le taux de létalité était de 17%.

VII. Pronostic fœtal :

1. Taux de létalité :

Tableau 26: Taux de létalité chez les nouveau-nés

<i>État à la naissance</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>Vivants</i>	30	86
<i>Décès</i>	5	14%
<i>Total</i>	35	100%

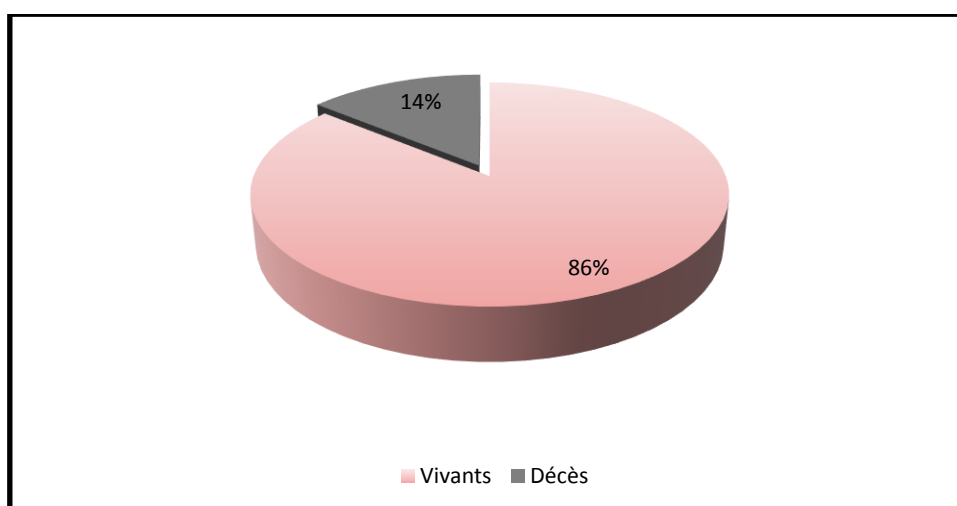


Figure 30: Taux de létalités nouveau-nés

Commentaire :

Le taux de létalité périnatale est à 18%

2. Le poids de la naissance :

Tableau 27: la répartition des nouveau-nés des patientes selon le poids de la naissance

<i>Le poids de la naissance</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage %</i>
≤ 2500	23	66%
> 2500	12	34%
<i>Total</i>	35	100%

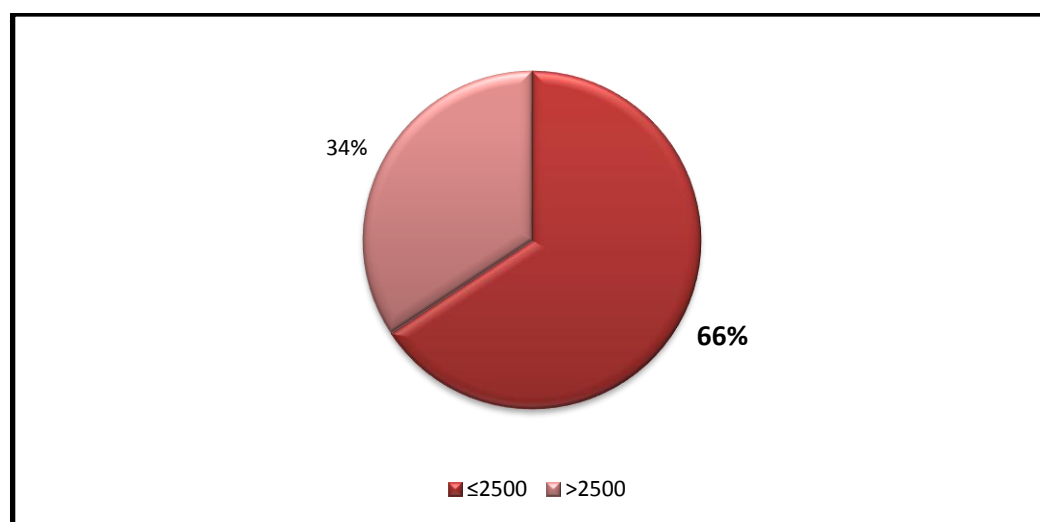


Figure 31: La répartition des nouveau-nés des patientes selon le poids de la naissance.

Commentaire :

L'hypotrophie fœtale est retrouvée chez 66% des nouveau-nés.

3. Indice d'Apgar à la 1ere et la 5eme minute :

Tableau 28: La répartition des nouveau-nés des patientes selon l'Indice d'Apgar à la 1^{ère} et la 5^{ème} minute.

	Effectif	Pourcentage %	Effectif	Pourcentage %
Indice	<i>1ère minute</i>		<i>5ème minute</i>	
< 3	3	9%	3	9%
3 < indice < 7	20	57%	2	6%
>7	12	34%	30	86%

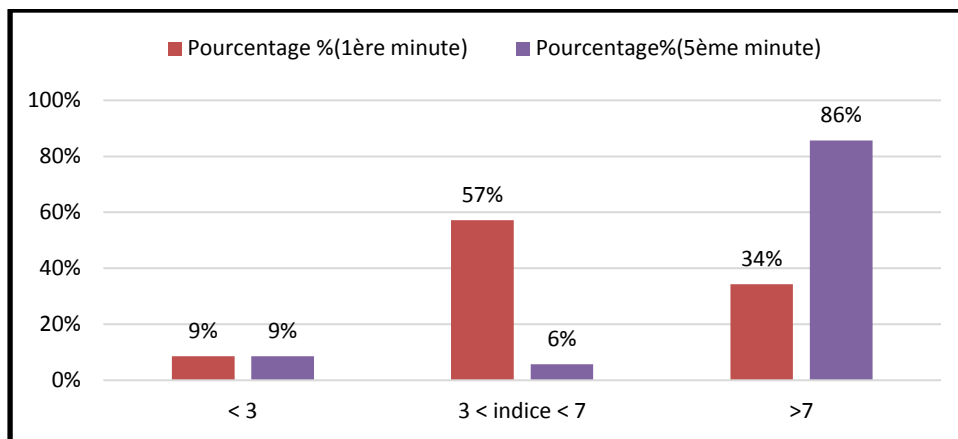


Figure 32: La répartition des nouveaux- nés des patientes selon l'Indice d'Apgar à la 1ere et la 5eme minute.

Commentaire :

Une amélioration du score d'Apgar a été observée chez 86%.



Chapitre V : Discussion



I. Difficultés et limites de l'étude :

Nous avons été confrontés à certaines difficultés telles que :

- La difficulté à retrouver certains dossiers.
- la petite taille de notre échantillon à cause de manque de déclaration de la maladie
- l'absence de certaines données notamment les comorbidités, les complications obstétricales, les résultats scanographiques..., etc.
- Une insuffisance des bilans réalisés par les gestantes : par exemple les D-dimères ; Le dosage du fibrinogène.
- les manque d'information concernant l'issue maternel et néonatale.

II. Discussion :

La tranche d'âge de 26 à 35 ans était majoritaire dans notre étude avec un taux de 54,3%. Elle est similaire à celle retrouvée dans l'étude épidémiologique faite au Mali et au Maroc avec un taux de 55% et 75%[163,191].

L'âge moyen (34 ans) est proche à celle des différentes séries retrouvées en France et en chine (31 ans).[107,193]

Ces résultats s'expliquent par le fait que cette tranche d'âge fait partie de la période de vie où l'activité reproductrice est la plus intense chez la femme.

Dans notre étude, 26% des patientes ont été diabétiques, 23% des hypertendues et 20% présentaient un IMC > 30.

Ces résultats sont proches à ceux retrouvés dans une étude réalisée dans une série française faite par Darido Jessie[193], où le diabète était présent chez 20% des cas, l'HTA chez 11.4% des cas. Ces comorbidités (diabète, HTA, obésité) sont considérées comme des facteurs de risque de passage aux formes sévères.

Malgré que 86 % des patientes sont des multipares, ce critère n'était pas inclus dans les différentes études. Un lien de causalité entre ce critère et la covid reste à confirmer.

86% de nos patientes ont été admises pendant le 3ème trimestre de la grossesse avec un âge gestationnel moyen de 33 SA, ce résultat est identique à ceux retrouvés dans des études épidémiologiques faites en Tunisie et au Maroc[163,194], cet âge est supérieur à celui retrouvé en France qui est de 27 SA[195].

Ce pourcentage élevé se confirme dans la littérature par le fait que l'atteinte par le Covid 19 est tolérée durant les deux premiers trimestres. L'écart entre les âges gestationnels moyens entre les deux pays est lié à la précocité du diagnostic en France.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés par nos patientes (fièvre 80%, dyspnée 77%, myalgie 66% et la toux 60%) étaient identiques à ceux rencontrés lors de la grippe saisonnière et ils sont les mêmes que pour la population générale.

Par contre ces résultats sont contradictoires à ceux de l'étude française de Darido Jessie (fièvre 49%, dyspnée 46% et la toux 86%)[193].

La sévérité des symptômes remarquée chez nos patientes est en rapport avec le retard de consultation.

Le diagnostic a été posé chez 80% des patientes en basant sur le test PCR, ce qui est insuffisant par rapport aux autres études où le test est réalisé d'une façon quasi systématique, 20% des cas ont été diagnostiqués à partir des lésions typiques à la TDM thoracique et/ou le test rapide antigénique.

Le recours à ces deux examens peut être expliqué par le manque de kit de prélèvements et le délai prolongé de récupération de résultats (les PCR faites dans un seul centre national : l'institut de Pasteur).

L'atteinte covid est un facteur de risque surajouté à la grossesse à développer des complications thromboemboliques, ce qui est prouvé biologiquement par une élévation des marqueurs de coagulation chez 12% des patientes.

Malgré cette situation précaire, la majorité de nos patientes n'ont pas bénéficié de ces dosages, ce qui a influencé la qualité de la prise en charge.

63 % de nos patientes n'avaient pas bénéficié du scanner thoracique. Ces résultats sont similaires à ceux décrits dans la littérature, les formes sévères (>50% de lésions) prédominaient chez les patientes hospitalisées en réanimation.

Le recours prudent à la réalisation de cet examen (37% des cas) est en rapport avec le risque d'irradiation fœtale, malgré ça il garde toujours son utilité dans les formes sévères (Diagnostic et surveillance).

Le recours à l'antibiothérapie était quasi systématique chez toutes les patientes, ce qui était abusif en comparant ces résultats avec ceux retrouvés dans l'étude réalisée au Maroc dont l'antibiothérapie a été utilisée chez 62.5% [197], vue qu'elle doit être réservée dans les cas des surinfections bactériennes.

Une anticoagulation à base d'HBPM a été utilisée chez 86% dont 60% à dose curative, ce résultat est supérieur à celui retrouvé dans la même étude (62.5%)[193] la dose curative est instaurée par excès, sans prendre en considération ses indications.

Aucune patiente n'a bénéficié d'une thérapie antivirale.

L'ensemble des patientes ont bénéficié d'un protocole thérapeutique : zinc, vitamine C les antalgiques (paracétamol 95%). Ce résultat est proche à celui retrouvé au Maroc[197].

Aucune patiente n'a bénéficié d'une thérapie antivirale.

L'ensemble des patientes ont bénéficié d'un protocole thérapeutique : zinc vitamine C les antalgiques (paracétamol 95%). Ce résultat est proche à celui retrouvé au Maroc[197].

Une oxygénothérapie a été utilisée chez 80% des patientes. Ce chiffre est supérieur par rapport 43.7% au Maroc[197].

Une corticothérapie a été utilisée chez 77% des patientes (dexaméthasone) durant 3-5 j dans des cas d'hypoxémie persistante sévère. En cas de risque d'accouchement prématuré, une maturation pulmonaire fœtale par beta ou dexaméthasone selon les protocoles classiques obstétricaux doit être administrée mais en cas d'atteinte sévère ou critique, peut être discutée avec les internistes.

Dans notre étude, la césarienne a été le mode d'accouchement chez 74,3% des patientes dont 69 % indiqué chez les patientes qui présentent une détresse respiratoire (indication de sauvetage maternel). L'étude française de Joanthan avaient retrouvé que 64,2% des cas l'accouchement se faisait par césarienne [41]. Qui sont proches de nos résultats.

Une autre étude faite en chine par Lian Chen retrouve un pourcentage de 98% des accouchements par voie haute [40]. Ces chiffres sont supérieurs par rapport à notre étude.

Dans notre étude Plus de la moitié d'entre elles (63%) ont accouché prématurément entre 26 et 36 semaines.

On peut conclure par la suite que l'infection maternelle à la Covid-19 peut avoir des conséquences néfastes sur les issues obstétricales dont l'indication principale est la détresse respiratoire.

Parmi les 35 femmes symptomatiques, 11 % ont été admises en unité de soins intensifs pour une assistance respiratoire en raison de leur COVID-19, 14% ont nécessité une ventilation mécanique invasive, 80% des patientes ont nécessité une oxygénothérapie

Notre taux est supérieur à celui dans le CNGOF (15%) d'apport d'oxygène et 5% de ventilation mécanique [54].

Dans cette partie, nous vous rapporterons les résultats de 35 grossesses (dont 2 jumeaux) les différentes complications enregistrées dans notre étude sont :

- Un SDRA est la principale complication dans notre étude qui a été retrouvé chez 37 %. Ceci est conforme aux données de la littérature, qui prouve que les femmes enceintes sont particulièrement sensibles aux pathologies respiratoires et les pneumonies graves, car elles sont dans un état immunodépressif et les changements physiologiques adaptatifs pendant la grossesse peuvent les rendre intolérantes à l'hypoxie.
- 22 % étant dans un état critique (état de choc 9 %, CIVD 3 %, EP 6 % et anémie sévère 4 %).
- D'une prééclampsie chez 9 % des cas. Ce qui rejoint les résultats rapportés dans les études de Antoun et al (10,5 %)[198], Di Mascio et al (16,2 %)[199]
- L'hémorragie post-partum chez 17 % des cas (accouchement pendant la phase aiguë de l'infection). Ce chiffre est supérieur à celui retrouvé dans une étude française faite par Loïc Sentilhes (9.3%) [200].

Les principales complications fœtales sont :

- La Prématurité avec un taux de 63%% des cas. Notre taux de prématurité est nettement supérieur à celui retrouvée dans la série recueillie par Zimmermann qui est 38 %[201] et de Liu et al qui est 46 %[202] ceci est expliqué par l'extraction précoce dans le cadre du sauvetage maternel.
- La Souffrance fœtale aigüe 17%. La série recueillie par Zimmermann ont enregistré un taux de détresse respiratoire qui est 18% des cas, cette valeur est proche de notre

résultat[201], cela émet l'hypothèse que l'hypoxémie chez la mère puisse être responsable de l'hypoxie fœtale à la naissance et de l'accouchement prématuré.

- La mort fœtale in utero (MFIU) 9 % dont 6 % à cause du décès de la mère.
- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) 6%, c'est une complication des grossesses avec HTA.

Le pronostic maternel a été bon dans 57% des cas, contre 43% des cas qui sont émaillé par des complications. Ce résultat est proche de l'étude du Mali où ils ont trouvé un taux de 37.5% des complications [191].

À noter que nous n'avons pas de renseignement sur l'évolution des patientes à long terme.

Pendant notre période d'étude, 16 femmes enceintes décédées dont environs la moitié (6 cas) d'entre elles étaient liées au covid-19

Ainsi que le taux de létalité dans notre étude est 17%

Ce résultat est très faible par rapport la population générale en Algérie avec taux de létalité à 2,85% [190]

Notre étude a retrouvé des valeurs légèrement inférieures à celle retrouvée en mali avec taux de 25%. [191]

Par contre, le taux de mortalité rapporté par les études en chine est d'environ 2% ce qui est inférieure à celle retrouvée dans notre étude.

Cette différence de mortalité peut s'expliquer par : la petite taille de notre échantillon à cause de manque de déclaration, la durée de l'étude, la zone géographique

Le taux de décès chez les femmes enceintes atteintes du COVID-19 est faible, mais supérieur à celui des femmes enceintes sans COVID-19.

Nous avons trouvé que 66 % des nouveau-nés ont été hypotrophes, ce taux est nettement supérieur à celui trouvé par Les données canadiennes qui est à 15%[203].

66% des nouveau-nés avaient un indice d'Apgar initial inférieur à 7, dont 78.2% d'eux ont améliorés leurs indices après une oxygénothérapie. La détresse respiratoire maternelle qui entraîne une hypoxémie est en lien directe avec l'hypoxémie fœtale par l'absence d'autorégulation utérine.

Les données canadiennes indiquent que 98 % des nouveau-nés ont obtenu un indice d'Apgar > 7 à 5 minutes[203], qui est nettement supérieur à notre étude (86%), ceci est lié à la qualité de la prise en charge.

9% des nouveaux nés avaient un mauvais APGAR, ce chiffre est compatible avec le résultat dans l'étude de Mali dont 7,69% des nouveaux Nés avaient un APGAR morbide[191].

le taux de La mortalité Fœtale 6% est nettement supérieur à celui retrouvée dans la série recueillie par Zimmermann qui est 3%[201].

Conclusion :

Les femmes enceintes représentent un groupe vulnérable à toute maladie infectieuse en raison de leur physiologie altérée, de leur sensibilité aux infections et modifications de leur système cardiopulmonaire et immunologique.

Ces changements rendent les femmes enceintes plus vulnérables aux complications infectieuses et aux pathologies respiratoires. Des taux importants de complications maternelles (admissions aux soins intensifs, nécessité d'une ventilation mécanique et décès) et fœtales (retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée et décès) ont été observées lors des précédents vagues de la pandémie COVID-19.

La nécessité de sauvegarder le fœtus ajoute au défi à la prise en charge des femmes enceintes infectées par la COVID-19.

Nous soulignons par ceci, l'importance de la prévention mais surtout de la vaccination, chez cette population particulière, en dépistant essentiellement les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques

RECOMMANDATIONS :

Deux ans après le début de la crise de la Covid-19, et pour l'amélioration de la prise en charge des femmes enceintes et infectées par la Covid 19, nous suggérons :

- De respecter les mesures de barrières contre la Covid 19.
- De consultez un professionnel de santé en cas de difficultés à respirer, de fièvre, de toux, de myalgies ou de céphalées.
- De suivre régulièrement les consultations prénatales surtout au cours du dernier trimestre de la grossesse.
- L'amélioration du plateau technique pour la prise en charge des patientes infectées par le Covid 19.
- La création des infrastructures sanitaires spécialisées en prise en charge des femmes enceintes atteintes du Covid 19 et leurs nouveau-nés.
- D'autoriser un arrêt de travail pour les femmes à partir du 3ème trimestre de la grossesse.
- D'actualiser le protocole standard de prise en charge des cas de Covid 19 chez les femmes enceintes.
- Une collaboration collégiale dans la prise en charge de cette pathologie chez la femme enceinte.

Bibliographies

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
2. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. (2020) Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences* 16: 1686–1697.
3. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. (2020) Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host and Microbe* 27: 325–328.
4. Chidiac C BS (2020) Avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2. *Le Haut Conseil de la santé publique*.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. (2020) Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 9: 2020.02.07.937862.
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395: 565–574.
7. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, et al. (2020) COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* 41: 375–389.
8. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. (2021) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews Microbiology* 19: 141–154.
9. Bertholom C (2021) Évolution génétique du Sars-CoV-2 et ses conséquences. *Option/Bio* 32: 22–23.
10. Jamaï Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, et al. (2020) Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* 31: 15–20.
11. Pan A, Liu L, Wang C, et al. (2020) Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1915–1923.
12. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
13. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>.
14. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V, et al. (2020) Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal* 96: 753–758.
15. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al. (2020) Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European journal of pharmacology* 883.
16. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. (2020) Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious diseases* 20: 697–706.
17. Chen H, Guo J, Wang C, et al. (2020) Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)* 395: 809–815.
18. Qiao J (2020) What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet (London, England)* 395: 760–762.
19. Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine* 382: 1199–1207.

20. Kampf G, Brüggemann Y, Kaba HEJ, et al. (2020) Potential sources, modes of transmission and effectiveness of prevention measures against SARS-CoV-2. *Journal of Hospital Infection* 106: 678–697.
21. Tang S, Mao Y, Jones RM, et al. (2020) Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment international* 144.
22. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
23. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. (2020) Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 158: 1831–1833.e3.
24. van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, et al. (2020) Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 52: 1276–1288.
25. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, et al. (2020) The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *The Journal of emergency medicine* 59: 137–140.
26. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, et al. (2020) ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *The ocular surface* 18: 537–544.
27. Grajewski RS, Rokohl AC, Becker M, et al. (2021) A missing link between SARS-CoV-2 and the eye?: ACE2 expression on the ocular surface. *Journal of medical virology* 93: 78–79.
28. Liu D, Li L, Wu X, et al. (2020) Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR American journal of roentgenology* 215: 127–132.
29. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. (2020) Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2.
30. Dong L, Tian J, He S, et al. (2020) Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 323: 1846–1848.
31. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, et al. (2015) Viral infections during pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 73: 199–213.
32. Delfino M, Guida M, Patrì A, et al. (2020) SARS-CoV-2 possible contamination of genital area: implications for sexual and vertical transmission routes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 34: e364–e365.
33. Porta MS, Greenland S, Hernán M SI dos S, JM L (2014) International Epidemiological Association, éditeurs. A dictionary of epidemiology.
34. Understanding COVID-19 data: Case fatality rate vs. mortality rate vs. risk of dying — News Literacy Project Available from: <https://newslit.org/updates/case-fatality-rate-vs-mortality-rate/>.
35. Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic [Our World in Data. Available from: <https://bit.ly/3fYKtz6>.
36. Lounis M (2021) Epidemiology of coronavirus disease 2020 (COVID-19) in Algeria. *New Microbes and New Infections* 39: 100822.

37. Confirm CAS, Total RIS, Total CES (2021) Rapport de situation sur l'épidémie du covid -19 en algerie. *Organisation mondiale de la santé* 2–7.
38. Plaçais L, Richier Q (2020) COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Revue de Medecine Interne* 41: 308–318.
39. Estimating mortality from COVID-19 Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>.
40. Souris M, Gonzalez JP (2020) COVID-19: Spatial analysis of hospital case-fatality rate in France. *PloS one* 15.
41. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, et al. (2020) Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nature communications* 11.
42. Alkhoul M, Nanjundappa A, Annie F, et al. (2020) Sex Differences in Case Fatality Rate of COVID-19: Insights From a Multinational Registry. *Mayo Clinic proceedings* 95: 1613–1620.
43. Kelada M, Anto A, Dave K, et al. (2020) The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus* 12.
44. Haitao T, Vermunt J V., Abeykoon J, et al. (2020) COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic proceedings* 95: 2189–2203.
45. Basille D, Andrejak C (2021) SARS-CoV-2 infection: Available data on 15th April 2021. *Revue des Maladies Respiratoires* 38: 618–625.
46. Ludvigsson JF (2020) Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 109: 1088–1095.
47. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, et al. (2020) Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric pulmonology* 55: 1892–1899.
48. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. (2021) Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology* 93: 1449–1458.
49. Kang SJ, Jung SI (2020) Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infection & chemotherapy* 52: 154–164.
50. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. (2020) Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *The European Respiratory Journal* 55.
51. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)* 395: 507–513.
52. Ryu S, Chun BC (2020) An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiology and health* 42.
53. Anne-Claire N (2022) Covid-19 et grossesse, 2022. Available from: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine-generale/covid-19-et-grossesse>.
54. Peyronnet V, Sibiude J, Huissoud C, et al. (2020) Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Actualisation de l'état des connaissances et de la proposition de prise en charge. *CNGOF. Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie* 48: 858.

55. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 46: 1099–1102.
56. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. (2020) SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 181: 1016-1035.e19.
57. Peiris S, Mesa H, Aysola A, et al. (2021) Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 16: e0250708.
58. Gautret P, Million M, Jarrot P-A, et al. (2020) Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 16: 1159–1184.
59. Wang F, Kream RM, Stefano GB (2020) Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 26: e928996.
60. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. (2020) Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 181: 1036-1045.e9.
61. Bourhanbour AD, Bakkouri JE. CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'IMMUNOPATHOLOGIE DU COVID-19. Rev Marocaine Santé Publique [Internet]. 18 mai 2020 [cité 2 mai 2021]
62. Finlay BB, McFadden G (2006) Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 124: 767–782.
63. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. (2020) Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 52: 910–941.
64. Stetson DB, Medzhitov R (2006) Type I interferons in host defense. *Immunity* 25: 373–381.
65. Commins SP, Borish L, Steinke JW (2010) Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 125: S53-72.
66. Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, et al. (2007) Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 361: 18–26.
67. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. (2006) Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 80: 5927–5940.
68. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28148787/>.
69. Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5 - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217758/>.
70. Barber GN (2015) STING: infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 15: 760–770.
71. Yang Y, Zhang L, Geng H, et al. (2013) The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell* 4: 951–961.
72. The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20020050/>.

73. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17715225/>.
74. Frieman M, Ratia K, Johnston RE, et al. (2009) Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol* 83: 6689–6705.
75. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370303/>.
76. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083328/>.
77. Wang C, Liu Z, Chen Z, et al. (2020) The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 92: 667–674.
78. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. (2020) A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 583: 459–468.
79. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN-α in bats - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903655/>.
80. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>.
81. Huang C, Wang Y, Li X, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506.
82. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369: 718–724.
83. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study - The Lancet Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanct/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanct/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext).
84. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, et al. (2020) COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne* 41: 375–389.
85. Wang W, Ye L, Ye L, et al. (2007) Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res* 128: 1–8.
86. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, et al. (2008) Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 7809–7814.
87. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>.
88. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, et al. (2020) [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne* 41: 375–389.
89. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. (2020) COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 215: 108448.
90. COVID-19: individual and herd immunity - PubMed Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34213845/>.
91. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. (2020) Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell* 181: 905-913.e7.
 92. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325026/>.
 93. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299776/>.
 94. Singh SP, Pritam M, Pandey B, et al. (2021) Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol* 93: 275–299.
 95. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, et al. (2020) Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol* 95: 1578–1589.
 96. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19 - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32607467/>.
 97. Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19 - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602200/>.
 98. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B (2020) Frequency of lupus anticoagulant in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 18: 2778.
 99. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19 - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177481/>.
 100. Mat O, Ghisdal L, Massart A, et al. (2021) Kidney Thrombotic Microangiopathy After COVID-19 Associated With C3 Gene Mutation. *Kidney Int Rep* 6: 1732–1737.
 101. Prevalence and Impact of Coagulation Dysfunction in COVID-19 in China: A Meta-Analysis - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679593/>.
 102. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 180: 934–943.
 103. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>.
 104. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): ce qu'il faut savoir Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
 105. Organisation mondiale de la Santé (2020) Utilisation de l'imagerie thoracique en cas de COVID-19 : guide de recommandations rapides, 11 juin 2020, Organisation mondiale de la Santé.
 106. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 222: 521–531.
 107. Wj G, Zy N, Y H, et al. (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine* 382.
 108. Handbook of Obstetric Medicine - 6th Edition - Catherine Nelson-Piercy Available from: <https://www.routledge.com/Handbook-of-Obstetric-Medicine/Nelson-Piercy/p/book/9780367346126>.

109. Gardner MO, Doyle NM (2004) Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31: 385–413, vii.
110. amalinalhp iGene Laboratory, Clinical Molecular Testing. Available from: <https://igenelab.com/clinical-molecular-testing/>.
111. Th1 and Th2 responses: what are they? - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938051/>.
112. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846–848.
113. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, et al. (2017) H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog* 13: e1006757.
114. Candel FJ, Barreiro P, San Román J, et al. (2020) Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. *Rev Esp Quimioter* 33: 466–484.
115. Rhoads D, Peaper DR, She RC, et al. (2021) College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: Caution Must Be Used in Interpreting the Cycle Threshold (Ct) Value. *Clin Infect Dis* 72: e685–e686.
116. Kwee TC, Kwee RM (2020) Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 40: 1848–1865.
117. Organisation et prise en charge de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum durant la période de pandémie COVID-19 - Recherche Google
118. LA PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19 CHEZ LA FEMME ENCEINTE. Available from: <https://123dok.net/document/zw5d5g7z-prise-charge-covid-femme-enceinte.html>.
119. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.
120. Plaçais L, Richier Q (2020) COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne* 41: 308–318.
121. Chang MC, Hur J, Park D (2020) Interpreting the COVID-19 Test Results: a Guide for Physiatrists. *Am J Phys Med Rehabil* 10.1097/PHM.0000000000001471.
122. CDC (2020) Centers for Disease Control and Prevention, Labs, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/naats.html>.
123. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A (2020) Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 323: 2249–2251.
124. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V (2020) Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual Pharm* 59: 18–23.
125. Rattan A, Ahmad H (2020) Can quantitative RT-PCR for SARS-CoV-2 help in better management of patients and control of coronavirus disease 2019 pandemic. *Indian J Med Microbiol* 38: 284–287.
126. Hantz S (2020) Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Rev Francoph Lab* 2020: 48–56.
127. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. (2020) Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A

- Report of 1014 Cases. *Radiology* 296: E32–E40.
128. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: An implementation guide Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>.
 129. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2022.1>.
 130. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>.
 131. Xiang F, Wang X, He X, et al. (2020) Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 71: 1930–1934.
 132. Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, et al. (2020) Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 382: 2163–2164.
 133. Numéro 359 - MARS - AVRIL 2021 - La Revue de Biologie Médicale Available from: <https://www.revuebiologiemedicale.fr/au-sommaire/sommaires-archives/764-numero-359-mars-avril-2021.html>.
 134. Andrejak C, Blanc F-X, Costes F, et al. (2020) Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. Version du 10 mai 2020. *Rev Mal Respir* 37: 505–510.
 135. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. (2020) Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 295: 200463.
 136. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. (2020) Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol* 55: 332–339.
 137. Li K, Wu J, Wu F, et al. (2020) The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol* 55: 327–331.
 138. COVID-19: FAQ SFR e-Bulletin. Available from: <https://ebulletin.radiologie.fr/covid19-faq>.
 139. Indications du scanner thoracique RÉPONSES RAPIDES DANS LE CADRE DU COVID-19 (2020) SFR e-Bulletin, 2020. Available from: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/indications-du-scanner-thoracique-reponses-rapides-cadre-du-covid-19>.
 140. Ye Q, Wang B, Mao J (2020) The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 80: 607–613.
 141. Desvaux É, Faucher J-F (2020) Covid-19: aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Rev Francoph Lab* 2020: 40–47.
 142. Neurologie et COVID-19 Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-692/neurologie-et-covid-19>.
 143. Waechter C (2021) Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg* 21: 297–303.
 144. Davis-Floyd R, Gutschow K, Schwartz DA (2020) Pregnancy, Birth and the COVID-19 Pandemic in the United States. *Med Anthropol* 39: 413–427.
 145. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, et al. (2020) Laboratory

- findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 510: 475–482.
146. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, et al. (2020) Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD013787.
 147. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010111/>.
 148. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, et al. (2020) Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. *J Med Virol* 92: 2473–2488.
 149. [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic] - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334862/>.
 150. Khamis AH, Jaber M, Azar A, et al. (2021) Clinical and laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* 120: 1706–1718.
 151. Merabet A, Ogal T, Louani Y (2021) Analyse descriptive du profil des patients COVID-19 admis en réanimation médicale au CHU de Tizi-Ouzou, Algérie en vue de l'amélioration de la pratique clinique.
 152. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. (2021) 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 76: 396–398.
 153. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study - PubMed Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428867/>.
 154. Long COVID – COVID Reference Available from: <https://covidreference.com/long-covid>.
 155. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (2020) London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
 156. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study | medRxiv Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.21249885v1>.
 157. Collin A-H. (2021) Molnupiravir : halte aux idées reçues ! *Actualités socioprofessionnelles, Le Moniteur des Pharmacies*.
 158. Haute Autorité de Santé - LAGEVRIO (molnupiravir)- covid 19 Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304143/fr/lagevrio-molnupiravir.
 159. EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) Haute Autorité de Santé. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab.
 160. PLAN DE PREPARATION DE L ' INFECTION CORONAVIRUS: Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (Algérie) (2020) *Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (Algérie)* 113.
 161. Goodnight WH, Soper DE (2005) Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 33: S390-397.
 162. Informations sur le coronavirus | OFSP Voici comment nous protéger.

- Available from: <https://ofsp-coronavirus.ch/>.
163. OUTAHAYOU A (2021) COVID-19 ET GROSSESSE.
 164. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. (2017) SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 57: 540–551.
 165. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, et al. (2021) Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 57: 195–203.
 166. C. Samer, F. Curtin, KR Ing-Lorenzini PV (2020) chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique. *Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques ;geneve* 22–27.
 167. VIDAL (2021).
 168. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. (2015) Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 24: 1241–1248.
 169. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (2020) INESSS, COVID-19 LOPINAVIR / RITONAVIR. Québec, 2020. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099656/covid-19_lopinavir-ritonavir_kaletramc_.pdf.
 170. Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, et al. (2016) Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC infectious diseases* 16.
 171. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117: 6771–6776.
 172. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 222: 521–531.
 173. Boubacar T, BAKANA T, Gladys, et al. (2020) COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE. 7: 34.
 174. Du A, CNGOF (2020) PROTOCOLE DE GESTION DES CAS CONTACTS, POSSIBLES OU CONFIRMES. *CNGOF* 4.
 175. Qi H, Luo X, Zheng Y, et al. (2020) Safe delivery for pregnancies affected by COVID-19. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 127: 927–929.
 176. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, et al. (2014) Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of infectious diseases* 209: 1870–1872.
 177. Bigelow A, Power M, Maclellan-Peters J, et al. (2012) Effect of mother/infant skin-to-skin contact on postpartum depressive symptoms and maternal physiological stress. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN* 41: 369–382.
 178. UÉTMIS CA; (2020) Prise en charge des femmes enceintes infectées par la État des connaissances UÉTMIS. *rapport d'évaluation UETMIS* 36.
 179. Le D, Épidémie CD (2020) Propositions De La Société Française De Néonatalogie & De La Société Française De Pédiatrie Concernant Les Nouveau-Nés Dans Le Contexte D'Épidémie À Covid-19. 2.

180. Masmejan S, Pomar L, Lepigeon K, et al. (2020) COVID-19 et grossesse. *Revue Médicale Suisse* 16: 944–946.
181. CÉCILE GUENOT DB (2021) Covid-19 et grossesse, 2021. Available from: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine-generale/covid-19-et-grossesse>.
182. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy, childbirth and the postnatal period Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>.
183. Sebhi F, Kheddouci L, Lazli NZ, et al. (2020) COVID-19 et grossesse COVID-19 and pregnancy. *Algerian journal of pharmacy* 2602.
184. Infovac-France S (2020) Consultation dans les cabinets médicaux recevant des enfants en période d'épidémie GPIP, 2020. Available from: <https://afpa.org/content/uploads/2020/02/2020-03-Bulletin-Infovac-special-Coronavirus-09-03.pdf>.
185. WHO.
186. Desvaux É, Faucher J-F (2020) Covid-19: aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2020: 40.
187. VACCINATION COVID.
188. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M (2021) COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room. *The Lancet Microbe* 2: e279–e280.
189. ministère de la sante de la population et de la reforme hospitalière algérienne (2020) Note N°12 / DGSSRH DU 04 Mai 2020 relative à la prise en charge de la femme enceinte présentant un Covid-19.
190. Algérie: Rapport de situation sur l'épidémie du COVID-19 #653 (du 13 janvier 2022) - Algeria | ReliefWeb Available from: <https://reliefweb.int/report/algeria/algerie-rapport-de-situation-sur-l-epidemie-du-covid-19-653-du-13-janvier-2022>.
191. Dembélé S (2022) prise en charge de la femme enceinte infectée par la covid 19 : Aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques.
192. Tsatsaris V, Mariaggi A-A, Launay O, et al. (2021) SARS-COV-2 IgG antibody response in pregnant women at delivery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 50: 102041.
193. Jessie D, Cynthia EH, Jed D, et al. (2020) COVID-19 in pregnancy: Our experience at a tertiary maternity unit in France. *Clinical Journal of Obstetrics and Gynecology* 3: 054–064.
194. Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes: série tunisienne de 11 cas - PMC Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846257/>.
195. Cohen J, Vignaux O, Jacquemard F (2020) Covid-19 in pregnant women: General data from a French National Survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 251: 267–268.
196. E O-B, M V-R, Mf G-L, et al. (2020) CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 IN A TERTIARY CARE CENTER IN MEXICO CITY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 72.
197. Benlghazi A, Benali S, Bouhtouri Y, et al. (2021) Infection SARS-CoV-2 chez la femme enceinte; profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutifs, à propos de 16 cas: expérience de l'Hôpital Militaire Marocain COVID-19 de Benslimane. *Pan Afr Med J* 38: 384.

198. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, et al. (2020) Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 252: 559–562.
199. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. (2020) Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2: 100107.
200. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, et al. (2020) Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 223: 914.e1-914.e15.
201. Zimmermann P, Curtis N (2020) COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J* 39: 469–477.
202. Liu Y, Chen H, Tang K, et al. (2020) Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* S0163-4453(20)30109-2.
203. McClymont E, Fell DB, Albert A, et al. (2020) Canadian surveillance of COVID-19 in pregnancy: Epidemiology and maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 223: 969–970.

Annexe 1:

Prise en charge AR patiente COVID + ou suspecte en maternité



Suspecte: Fièvre > 38°
Toux dyspnée
FR > 22/min

Infectée : Test PCR +

Patiente: Masque + SHA mains
Accueil par médecins séniors

Signes de gravité (OMS) : Fièvre + un signe

- SpO2 < 94% AA
- Détresse respiratoire
- FR > 30/min

= *Réflexion sur le type de maternité d'accouchement*

Test dès que possible

Accouchement Voie Basse

- ✓ Salle dédiée (pressurisation/ nettoyage/ équipement vu avec biomed cellule hygiène)
- ✓ Armement type « infection » (matériel à extérieur)
- ✓ Equipe dédiée / limiter intervenants
- ✓ Equipement de Protection Individuelle (EPI) selon la règle
- ✓ Possibilité ALR même si fièvre (vérification taux plq)
- ✓ Discuter présence d'un accompagnant (EPI)
- ✓ Pas AINS en post partum

Césarienne

- ✓ Possibilité ALR même si fièvre
- ✓ Armer une/la salle de césarienne en mode COVID
- ✓ Matériel d'habillage sur chariot extérieur
- ✓ Prévoir une personne circulante
- ✓ Protocole de nettoyage de la salle /cellule hygiène
- ✓ SSPI dans la salle opératoire ou zone dédiée
- ✓ Pas AINS dans le protocole post opératoire
- ✓ Pas de dexaméthasone pour prévention NVPO
- ✓ Allaitement non contre indiqué
- ✓ Port du masque pendant le peau à peau

Pas d'autre patiente en charge dans le même temps

Si nécessité d'AG en salle de travail

- ✓ Sénior EPI masque FFP2
- ✓ Etanchéité masque facial
- ✓ IOT en séquence rapide/masque FFP2
- ✓ Vidéolaryngoscope
- ✓ Limiter la diffusion des gaz expirés

Equipement de Protection Individuelle

- ✓ Masque chirurgical
- ✓ Réserver masque FFP2 pour gestes sur VAS
- ✓ Lunettes de protection
- ✓ Gants stériles ou non suivant gestes
- ✓ Blouse imperméable

Une pathologie/ complication obstétricale chez une femme COVID+ doit faire évaluer son besoin de rapprochement d'une réanimation maternelle en plus de la prise en charge de la pathologie obstétricale ainsi que celle de l'enfant à naître. Nécessité d'une concertation au sein du réseau périnatal pour orientation adéquate.

Annexe 2:

Conduite à tenir face à un nouveau-né symptomatique positif en néonatalogie

Si possible chambre en pression négative, ou au moins en ayant arrêté le dispositif en pression positive .
Dans tous les cas la protection des soignants est primordiale selon les recommandations.

Bilans biologiques et Radiologique :

NFS, CRP PCR du COVID19.
Échantillons sur plusieurs sites Bilan hépatique et rénal et Radiographie thoracique.

Gestion médicale :

Mise en Quarantaine selon l'organisation de chaque structure. Suivi étroit et soins selon les symptômes sont essentiels. Surveillance des constantes. (TA, FC, SAO2, signes digestifs...).

La suite de la prise en charge:

Si DR, surfactant, NO, ventilation en OHF Pas de ttt spécifique validé, attention ATB Chloroquine, antiviraux Au cas par cas dans les formes sévères.

L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué, dans ce cas le port du masque par la mère et les mesures d'hygiène est nécessaire.
Si alimentation n'est pas possible conseiller la mère pour tirer le lait.

Conduite à tenir face à un nouveau-né suspect asymptomatique en maternité

-Les sociétés savantes ne recommandent actuellement pas la séparation mère enfant et ne contre indiquent pas l'allaitement chez les nouveau-nés asymptomatiques sans co-morbidités.
-Dans ce cas port du masque par la mère et mesures d'hygiène.
-Dans tous les cas la protection des soignants est primordiale selon les recommandations.

Bilans biologiques

NFS, CRP PCR du COVID19.
Échantillons sur plusieurs sites : les voies respiratoires supérieures, les voies respiratoires inférieures et le Sang. D'autres types d'échantillons possible (p. ex. selles, urine)

Gestion médicale:

Quarantaine selon l'organisation de chaque structure. Suivi étroit et des soins de soutien sont essentiels. Surveillance des constantes. (TA, FC, SAO2, signes digestifs...)

Les Critères de sortie:

Les échantillons nasopharyngés et pharyngés doivent être prélevés et testés 2 fois (avec au moins un intervalle de 24 heures) 2 résultats consécutifs doivent être négatif pour COVID19.

L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué et l'isolement du bébé se fera avec sa mère dans la mesure où l'état de santé de la mère le permet.

PEC nouveau-né de mère avec infection confirmée ou en l'attente du résultat en maternité :

- Les sociétés savantes ne recommandent actuellement pas la séparation mère enfant et ne contre indiquent pas l'allaitement chez les nouveau-nés asymptomatiques sans co-morbidités.
- Dans ce cas le port du masque par la mère et mesures d'hygiène.
- Le nouveau-né symptomatique ou avec co-morbidités doit être hospitalisé.
- Dans tous les cas la protection des soignants

1ère situation :

Accouchement à terme, par voie basse ou césarienne programmée Sans facteurs de risque : la réception du n-né se fait par l'obstétricien et la sage femme.

Le nouveau-né sans co-morbidités peut rester avec sa mère, elle-même masquée (masque chirurgical), avec r e c o m m a n d a t i o n s d'hygiène des mains strictes.

Encourager l'allaitement maternel en dehors de contre-indications.

2ème situation :

Accouchement à risque (césarienne urgente, co-morbidités et grossesse, prématurité, pathologie fœtale....) : la présence du médecin de périnatalogie est nécessaire avec respect des règles d'hygiène et de prévention (une trousse d'urgence doit être dédiée à cet accueil) et le médecin informé dès réception de la femme.

Selon l'état du nouveau-né soit situation 1 ou 3.

3ème situation :

Le nouveau-né requiert une réanimation / des SI de néonatalogie ou non mais avec co-morbidités associées : Séparation de la mère.

Prise en charge se fera, dans une chambre avec pression négative.

La prise en charge du nouveau-né se fera selon la gravité de sa situation (voir fiche prise en charge)

Annexe 3:

الشعبية الديمقراطية الجزائرية الجمهورية
العلمي والبحث العالي التعليم وزارة

Université Amar TELIDJI
- Laghouat -
Faculté de médecine
Département de Médecine



جامعة عمر تلجي - اللاغواط
كلية الطب
قسم الطب

Fiche d'exploitation sur : COVID-19 et la grossesse

NOM : Prénom : Adresse :	Âge : GPCA : Age gestationnel lors de la découverte de la maladie :
---	--

ANTÉCÉDENTS :			
Maladie cardiaque chronique (Pas d'hypertension)	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Diabète	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Hypertension	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Tabagisme actuel	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Maladie pulmonaire chronique	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Tuberculose (évolutive)	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Asthme	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Tuberculose (antécédent)	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Maladie rénale chronique	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Asplénie	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Maladie hépatique chronique	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Néoplasme malin	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Trouble neurologique chronique	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Autre Si oui, préciser :	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc

Signes vitaux :

Température	Fréquence cardiaque	Fréquence respiratoires	TA	DSH	SpO2	GCS

TABLEAU CLINIQUE (Inc = Inconnu)			
Toux	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Dyspnée	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Fiebre	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Convulsions	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Mal de gorge.	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Vomissements/nausées	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Douleurs thoraciques	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Myalgie	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Perte de l'odorat	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Diarrhée	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc
Perte du goût	☐ Oui ☐ Non ☐ Inc	Autre (préciser) :	

RÉSULTATS DE LABORATOIRE			
Paramètre	Valeur*	Paramètre	Valeur*
Hémoglobine		Créatinine	
Formule leucocytaire		Sodium	
Hématocrite		Potassium	
Plaquettes		CRP	
TCA/ratio		Troponine	
TP (secondes)		VS	
INR		D-dimères	
ASAT		Lymphocyte	
ALAT		glycémie	
Bilirubine totale		Urée	

- Statut vaccinal (COVID) : ☐ OUI ☐ NON
- Diagnostic positif (+) par : ☐ Test antigénique ☐ TDM ☐ PCR
- Pourcentage d'atteinte parenchymateuse à la TDM :

TRAITEMENTS Au cours de l'hospitalisation :

- **Liquides par voie orale/orogastrique** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
- **Liquides par voie intraveineuse** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
- **Antiviraux** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu **Si oui** : (préciser) :
- **Corticoïdes** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu **Si oui**, voie d'administration : ☐ Voie orale ☐ Voie intraveineuse ☐ Inhalation
- **Si oui**, indiquer l'agent thérapeutique et la dose journalière maximale : _____
- **Antibiotiques** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu **Si oui**, préciser :
- **Agent antifongique** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu **Si oui**, préciser :
- **Agent antipaludique** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu **Si oui**, préciser :
- **Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)** ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
- Si oui**, préciser : _____
- **Anticoagulants** : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
- Si oui** : ☐ Préventive ☐ Curative

- **Évolution :**

➤ **Maladie COVID-19 : Hospitalisation en réanimation** : ☐ OUI ☐ NON

Pronostic : ☐ Guérison total ☐ Oxygène dépendante ☐ Décès

➤ **Sur le plan obstétrical :**

☐ Accouchement par voie basse

☐ Accouchement forceps

☐ Césarienne programmé :

☐ Césarienne en urgence :

COMPLICATIONS À un moment au cours de l'hospitalisation, la patiente a-t-elle présenté l'un des problèmes suivants ?

État de choc	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Bactériémie	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Convulsions	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Saignements	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Méningite / Encéphalite	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Endocardite	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Anémie	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Myocardite / Péricardite	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Arythmie cardiaque	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Lésion rénale aiguë	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Arrêt cardiaque	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Pancréatite	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Pneumonie	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Dysfonctionnement hépatique	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Bronchiolite	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Myocardiopathie	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
AVC : accident vasculaire cérébral ischémique	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
AVC : hémorragie intracérébrale	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Autre	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu Si oui, préciser :

RÉSULTATS NÉONATALS	
Score d'Apgar à 5 minutes	Score :
Âge gestationnel	Semaines : Jours :
Poids de naissance	
Syndrome de détresse respiratoire	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

- En cas de décès du nouveau-né, cause principale du décès

- ☐ Prématurité / faible poids de naissance
- ☐ Hypoxie à la naissance
- ☐ Infection
- ☐ Traumatisme à la naissance
- ☐ Malformations congénitales/à la naissance
- ☐ Autre
- ☐ Inconnu

Résume :

Titre : COVID-19 et grossesse.

Auteur : MADNI Zineb/BOUDEFFEUR Wassila

Directeur de la thèse : Dr BENSAKHRIA Lamia

Introduction :

La pandémie récente de COVID-19 a entraîné une crise sanitaire mondiale sans précédent. La susceptibilité des femmes enceintes aux infections a engendré beaucoup d'interrogations quant au sujet du risque de transmission, du risque tératogène et des complications materno-foetales. La vitesse avec laquelle l'infection a progressé, ainsi que l'ambiguïté de son impact sur la grossesse en raison de l'absence de données scientifiques a sollicité les obstétriciens à adapter leur pratique en se basant sur des conduites pragmatiques. Nous avons donné de l'intérêt à ce sujet déclaré par l'OMS comme pandémie mondiale en début mars 2020 pour essayer de planifier la prise en charge obstétricale des patientes infectées par SARS-CoV-2.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle réalisée entre le 01/06/2020 et le 31/10 /2021 soit une période de 16 mois portant sur les cas de COVID-19 au cours de la grossesse, de l'accouchement et dans le post partum concernant 35 patientes enceintes atteintes du covid-19 à LAGHOUAT.

Résultats :

À partir de la base de données de notre étude contenant une série de 35 cas dont les signes cliniques étaient repartis comme suit :28 patientes présentaient une fièvre soit 80% des cas, 23 patientes avaient des myalgies soit 66% de la série, 22 patients se plaignaient de céphalées soit 63% des malades, et 11 patientes d'anosmie soit 31% des cas. Les signes respiratoires étaient dominés par la toux présente chez 21 patientes soit 60% des cas, suivie de du mal de gorge retrouvé chez 23 patientes soit 66% des malades et enfin 27 patientes étaient dyspnéiques soit 77% de la série de cas.

D'après ces résultats et en se basant sur les connaissances actuelles ; ce travail a pour objectifs de décrire les différentes manifestations cliniques possibles chez la femme enceinte et d'établir les principes de la prise en charge en cas d'infection Covid-19 ainsi que d'autres symptômes. 37.1% des imageries trouveront des résultats pathologiques.

L'infection à la Covid-19 chez la femme enceinte sera grave dans 7 cas soit 20% des cas.

Les formes graves sont surtout rencontrées au cours du 3ème trimestre de la grossesse.

L'infection maternelle à la Covid-19 peut avoir des conséquences néfastes sur les issues obstétricales et donner : Un accouchement prématuré dans 63% des cas, une souffrance fœtale aigue dans 49%, et une prééclampsie dans 6% des cas. Dans notre étude, le mode d'accouchement était réalisé par césarienne dans 74.3% des cas.

Il est aussi plausible que l'infection maternelle à la Covid-19 peut avoir des conséquences néfastes sur les nouveau-nés. Cela peut aller de signes cliniques bénins jusqu'au décès.

6% des nouveau-nés avaient un RCIU, 29 % avaient des signes cliniques bénins alors que 49% avaient des signes cliniques sévères (avec 5 décès 14%).

La majorité des nouveau-nés avaient un mauvais score d'APGAR.

Conclusion :

D'après ces résultats et en se basant sur les connaissances actuelles ; ce travail a pour objectifs de décrire les différentes manifestations cliniques possibles chez la femme enceinte et d'établir les principes de la prise en charge en cas d'infection COVID-19.

Abstract:

Title: COVID-19 and pregnancy.

Author: MADNI Zineb/BOUDEFFEUR Wassila

Thesis director: Dr BENSAXHRIA Lamia

Introduction:

The recent COVID-19 pandemic has led to an unprecedented global health crisis. The susceptibility of pregnant women to infections has raised many questions about the risk of transmission, the teratogenic risk and maternal-fetal complications. The speed with which the infection progressed, as well as the ambiguity of its impact on pregnancy due to the lack of scientific data, prompted obstetricians to adapt their practice based on pragmatic behavior. We gave interest to this subject declared by the WHO as a global pandemic in early March 2020 to try to plan the obstetric care of patients infected with SARS-CoV-2.

Methods:

This is a retrospective, descriptive, observational study carried out between 06/01/2020 and 10/31/2021, a period of 16 months relating to cases of COVID-19 during pregnancy, delivery and in the postpartum concerning 35 pregnant patients with covid-19 in LAGHOUAT

Results:

From the database of our study containing a series of 35 cases whose clinical signs were distributed as follows: 28 patients presented with fever, 80% of cases, 23 patients had myalgia, 66% of the series, 22 patients complained of headaches, 63% of patients, and 11 patients of anosmia, 31% of cases. The respiratory signs were dominated by the cough present in 21 patients or 60% of the cases, followed by sore throat found in 23 patients or 66% of the patients and finally 27 patients were dyspneic or 77% of the series of cases.

According to these results and based on current knowledge; This work aims to describe the different possible clinical manifestations in pregnant women and to establish the principles of management in the event of Covid-19 infection as well as other symptoms. 37.1% of imaging will find pathological results.

Covid-19 infection in pregnant women will be serious in 7 cases, 20% of cases.

The severe forms are mainly encountered during the 3rd trimester of pregnancy.

Maternal infection with Covid-19 can have adverse consequences on obstetric outcomes and lead to: Premature delivery in 63% of cases, acute fetal distress in 49%, and preeclampsia in 6% of cases. In our study, the mode of delivery was carried out by cesarean section in 74.3% of cases.

It is also plausible that maternal infection with Covid-19 can have harmful consequences on newborns. This can range from clinical signs benign until death.

6% of newborns had an IUGR, 29% had mild clinical signs while 49% had severe clinical signs (with 5 deaths 14%).

The majority of newborns had a bad APGAR score.

Conclusion:

According to these results and based on current knowledge; This work aims to describe the different possible clinical manifestations in pregnant women and to establish the principles of management in the event of COVID-19 infection.

ملخص

العنوان : covid19 والحمل
المؤلف : مادني زينب/بوظفر وسيلة
مدير الأطروحة : د.بن سخرية لمياء

المقدمة :

تسبب الوباء الأخير covid19 في أزمة صحية عالمية غير مسبقة حيث أثار تعرض النساء الحوامل للعدوى العديد من التساؤلات حول مخاطر انتقال العدوى ، والمخاطر المسببة ومضاعفات الأم والجنين . دفعت السرعة التي تتطور بها العدوى ، فضلًا عن غموض تأثيرها على الحمل بسبب نقص البيانات العلمية ، أطباء التوليد إلى تكييف ممارساتهم بناءً على السلوك البراغماتي. لقد أولينا اهتمامًا بهذا الموضوع الذي أعلنته منظمة الصحة العالمية باعتباره وباء عالميًا في أوائل مارس 2020 لمحاولة التخطيط للرعاية الصحية للمرضى المصابين على أساس البيانات الحالية.

الأدوات والوسائل:

كانت الدراسة وصفية رجعية قائمة على الملاحظة أجريت في الفترة ما بين 2020/01/06 و 2021/31/10 ، أي فترة 16 شهرًا تتعلق بحالات COVID-19 أثناء الحمل والولادة وفي فترة ما بعد الولادة فيما يتعلق بـ 35 مريضة حامل COVID-19 في الاغواط.

النتائج :

من قاعدة بيانات دراستنا التي تحتوي على سلسلة من 35 حالة تم توزيع علاماتها السريرية على النحو التالي: 28 مريضًا يعانون من الحمى ، أي 80٪ من الحالات ، 23 مريضًا يعانون من ألم عضلي ، أي 66٪ من السلسلة ، واشتكى 22 مريضًا من الصداع ، أي 63٪ من المرضى و 11 مريضًا بفقدان حاسة الشم أي 31٪ من الحالات. سيطر على علامات الجهاز التنفسي السعال الموجود في 21 مريضًا أو 60٪ من الحالات ، يليه التهاب الحلق الموجود في 23 مريضًا أو 66٪ من المرضى وأخيرًا 27 مريضًا يعانون من ضيق التنفس أو 77٪ من سلسلة الحالات .بناءً على هذه النتائج وعلى أساس المعرفة الحالية ؛ يهدف هذا العمل إلى وصف المظاهر السريرية المختلفة المحتملة لدى النساء الحوامل وتأسيس مبادئ في حالة الإصابة بعدوى COVID-19 بالإضافة إلى الأعراض الأخرى. 37.1٪ من الصور تظهر نتائج مرضية. الإصابة بفيروس COVID-19 عند النساء الحوامل خطيرة في 7 حالات ، أي 20٪ من الحالات. تظهر الأشكال الشديدة بشكل رئيسي خلال الثلث الثالث من الحمل. يمكن أن يكون لعدوى كوفيد-19 عند الأم عواقب سلبية على نتائج الولادة وتؤدي إلى: الولادة المبكرة في 63٪ من الحالات ، وضيق التنفس الحاد في 49٪ ، وتسمم الحمل في 6٪ من الحالات. في دراستنا ، تم إجراء طريقة الولادة بعملية قيصرية في 74.3٪ من الحالات .من المعقول أيضًا أن يكون لعدوى الأم بفيروس COVID-19 عواقب وخيمة على الأطفال حديثي الولادة. يمكن أن يتراوح هذا من العلامات السريرية حميدة حتى الموت . 6٪ من الأطفال حديثي الولادة لديهم تأخر النمو داخل الرحم ، 29٪ لديهم علامات سريرية خفيفة بينما 49٪ لديهم علامات سريرية شديدة (مع وفاة 5 14٪). كان لدى غالبية المواليد مقياس APGAR ضعيف.

الخاتمة :

بناءً على هذه النتائج وعلى أساس المعرفة الحالية ؛ يهدف هذا العمل إلى وصف المظاهر السريرية المختلفة المحتملة لدى النساء الحوامل وتأسيس مبادئ العلاج في حالة الإصابة بعدوى COVID-19 .