



Revue générale sur le terrain à risque des formes sévères COVID-19

General review of high-risk individuals of severe forms of COVID-19

Yannick Chibinda Birato^{1,5}, Tony Akilimali Shindano^{1,3}, Dieu Merci Kiese Kanganda^{1,4}, Patient Mijiriro Wimba², Fernand Opondjo Manga², Philippe Bianga Katchunga^{1,5}

Correspondance

Yannick Chibinda Birato, MD
Courriel: ychibinda@gmail.com
Tél : +243 978130782
Département de Médecine interne,
Cliniques Universitaires de Bukavu
Université Officielle de Bukavu, Bukavu,
République démocratique du Congo

Summary

Developing severe forms of COVID-19 with severe acute respiratory distress or multiple organ dysfunction syndromes remains a concern. Old age and obesity are the two major independent factors to develop severe forms of COVID-19. Chronic kidney disease, diabetes mellitus, cancer, chronic liver disease, and chronic respiratory disease have been found to be significantly associated with severe forms of COVID-19 but their specific implication is difficult to determine. From a pathophysiological view, bronchial asthma and chronic liver disease are also risk factors to be taken into consideration. However few studies are available. Through large statistical data, male sex has been found to be an established risk factor. However, the pathophysiological explanations mentioned remain very hypothetical. Contrastingly pregnancy, HIV and smoking need additional studies to establish their real implication.

Conclusion. There are many suspected or proved risk factors of severe forms of COVID-19 but they do not probably have the same degree of influence on the prognosis of the disease. Thus, it remains important to keep close monitoring because of many unknowns persisting about this new disease.

Keywords: COVID-19, severe forms, risk factors
Received: October 22th, 2020
Accepted: February 2nd, 2020

- 1 Département de Médecine Interne, Université Catholique de Bukavu
- 2 Département de Gynécologie et Obstétrique, Université Officielle de Bukavu
- 3 Faculté de Médecine, Université de Kindu
- 4 Faculté de Médecine, Université du Burundi
- 5 Département de Médecine, Université officielle de Bukavu

Résumé

Les individus à risque de développer les formes sévères COVID-19 traduites par une détresse respiratoire aigüe sévère ou une défaillance multi-viscérale sont nombreux. L'âge avancé et l'obésité sont les deux terrains indépendants à risque de développer les formes sévères COVID-19. Les facteurs tels la maladie rénale chronique, le diabète sucré, le cancer, les maladies hépatiques chroniques et les maladies respiratoires chroniques sont significativement associées aux formes sévères de COVID-19 mais il est difficile de déterminer leur indépendance étant donné l'existence de plusieurs facteurs confondants dans les études. L'asthme bronchique et les maladies hépatiques chroniques sont du point de vue physiopathologique des terrains à risque à prendre avec considération, cependant les études réalisées sur ces deux sujets sont encore peu nombreuses. Le sexe masculin est un terrain qui se révèle de plus en plus à risque avec l'analyse de larges données statistiques, mais les explications physiopathologiques évoquées demeurent très hypothétiques. Par contre, la grossesse, le VIH et le tabagisme nécessitent encore des études supplémentaires pour être considérés comme terrains à risque des formes sévères COVID-19. **Conclusion.** Les multiples terrains à risque de formes symptomatiques sévères COVID-19 n'ont donc probablement pas la même influence dans le pronostic de la maladie, cependant il devrait tous nécessiter une surveillance rapprochée étant donné les multiples zones d'ombre persistant par rapport à cette pandémie.

Mots-clés : COVID-19, formes sévères, facteurs de risque

Reçu le 22 octobre 2020

Accepté le 2 février 2021

Introduction

Les coronavirus sont des virus à ARN enveloppés répandus chez l'homme et l'animal (1). Quoique la majorité d'infections à cette famille des virus sont asymptomatiques, l'apparition sporadique des formes symptomatiques sévères pouvant aboutir à une détresse respiratoire n'en demeurent pas rare. C'est le cas du SARS-Cov-1 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) entre 2002 -2003, et le MERS-cov (Middle East respiratory syndrome coronavirus) en 2012 ayant eu pour taux de mortalité, respectivement de 10% et 36% (2).

En décembre 2019, des cas de pneumonies d'origine inconnue sont rapportés à Wuhan dans la province d'Hubei en Chine. Une analyse des sécrétions des voies respiratoires inférieures a détecté un nouveau coronavirus comme agent causal, et auquel on a attribué le nom de SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) et la maladie qu'il provoque COVID-19 (coronavirus disease 2019) (1,3). Quoique le SARS-Cov-2 semble avoir des similitudes génétiques et cliniques avec le SARS-Cov-1, ce nouveau coronavirus a une grande contagiosité mais une faible sévérité comparé à ce dernier (4). Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que l'épidémie de COVID-19 était une urgence de santé publique d'intérêt international, et le 11 mars, l'épidémie a été transformée en pandémie (5). Les premiers cas enregistrés sur le continent Africain datent de mi-février 2020 alors que la République Démocratique du Congo (RDC) en a rapporté que près d'un mois après (10 mars 2020) (6-7). Au jour du 19 Septembre 2020, selon le compteur de l'Université Johns Hopkins, 30 579 108 cas confirmés de COVID-19 dans le monde avec 953 318 décès et environ 188 Pays/régions atteints. La République Démocratique du Congo est parmi les pays les moins touchés au monde mais répertorié dans les plus atteints d'Afrique avec 24 152 cas confirmés et 691 décès, mais ces chiffres pourraient largement être sous-estimés au vu d'une capacité de détection limitée. La transmission de la maladie est interhumaine et passe essentiellement par des gouttelettes émises par un individu malade lors de la toux, l'éternuement ainsi qu'à partir des surfaces contaminées (8). La période d'incubation de la maladie est estimée à 14 jours, mais elle varie entre 4 et 5 jours dans la majorité des cas (8).

La physiopathologie du COVID-19 est complexe et encore incomplètement comprise. Le SARS-Cov-2 possède quatre glycoprotéines de surface (la protéine Spike, hémagglutinine-estérase, les protéines de Membrane et les protéines d'enveloppe) La protéine Spike est celle impliquée dans la fixation et la pénétration du virus dans la cellule cible grâce à son affinité sur

l'enzyme membranaire ACE2 servant de récepteur fonctionnel (9). Cette protéine virale possède deux sous unités, la sous unité S1 sert à la fixation du virus sur l'ACE2 alors que la S2 permet la fusion et la pénétration du virus dans la cellule par endocytose et cette fusion nécessite le clivage de la protéine S au moyen du Transmembrane Protease Serine 2 (TRMPSS2) (10). Une fois l'ARN viral relargué dans le cytosol de la cellule hôte, le mécanisme de transcription et de réplication aboutit à la reproduction de l'ARN viral ainsi qu'à la formation de nouvelles protéines de structures. Ces dernières, en s'assemblant avec les copies de l'ARN viral aboutissent à la fabrication de nouvelles particules virales pouvant se fixer sur d'autres cellules (11). Les mécanismes immunologiques impliqués dans le COVID-19 ne sont pas encore clairement élucidés, mais la pénétration du virus dans les cellules de la muqueuse respiratoire (cellules épithéliales et cellules immunitaires) aboutit à la production des cytokines (TNF- ∞ , IL-1, IL-6...) déterminant la réaction inflammatoire initiale et la production d'interférons à propriété antivirale et les cellules immunitaires respiratoires servent de présentatrices d'antigènes viraux aux lymphocytes T pour la mise en place de l'immunité adaptative (12). Chez certains sujets, par suite des mécanismes non entièrement élucidés, l'inefficacité de la réponse immunitaire initiale aboutit à une amplification de la réponse inflammatoire avec une hypersécrétion des cytokines pro-inflammatoires (tempête ou orage cytokinique) responsable de la sévérité de la symptomatologie traduite par une détresse respiratoire et/ou une défaillance multi-viscérale. (1, 13). Le risque thrombotique est également un élément de sévérité, dont l'explication actuellement avancée est une hypercoagulabilité sanguine liée au syndrome inflammatoire, un défaut de fibrinolyse suite à la sécrétion de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, une hypoxémie profonde ainsi qu'une possible agression endothéliale (14). Les symptômes sont variables à savoir: fièvre, malaise, rhinorrhée, toux sèche, myalgie, dyspnée, diarrhée... la clinique peut être

asymptomatique, de symptomatologie légère, modérée ou sévère traduite par une détresse respiratoire sévère aigüe voire une défaillance multi-viscérale (15).

Le traitement reste essentiellement symptomatique, aucun antiviral n'ayant fait preuve d'une efficacité indiscutable. Quelques vaccins sont actuellement disponibles, et plusieurs pays occidentaux ont commencé à vacciner les populations à risque (16). Les mesures sanitaires comme la distanciation physique, le lavage systématique des mains, le port des masques... sont efficaces dans la prévention de la transmission de la maladie et sont donc conseillés (16-17).

Dix mois après l'apparition des premiers cas en Chine, la maladie est toujours là et l'espoir de s'en débarrasser complètement a presque disparu même des esprits les plus optimistes. Raison pour laquelle la plupart de pays ont levé les mesures d'état d'urgence sanitaire et tentent une reprise normale des activités. Dans cette tentative de reprise des activités, le grand danger est représenté par l'abandon par la population des mesures sanitaires préventives avec comme conséquence une résurgence des cas observée dans certains pays. Cette situation pourrait donc être dévastatrice, surtout pour une certaine catégorie de la population particulièrement susceptible à développer les formes sévères de la maladie. Ainsi donc la prise en compte des différents terrains à risque de développer des formes sévères du COVID-19 permettra la stratification des risques et d'optimiser la réaffectation des ressources hospitalières qui commencent à faire défaut même dans certains pays développés. Par ailleurs cette catégorie des personnes devrait rester vigilante dans l'application des mesures préventives sanitaires surtout en cette période de tentative de reprise normale des activités.

Cette mise au point présente les différents terrains à risque de développer des formes sévères de la maladie à SARS-Cov-2 et le résumé des explications physiopathologiques tirés de la littérature actuellement disponible sur PUBMED, Google SCHOLAR. Les mots clés suivants ont été utilisés: "COVID-19" and "risk

factors", "COVID-19" and "susceptibility factors", "COVID-19" and "severity factors". Seuls les articles rédigés en anglais et en français ont été pris en considération. Les recommandations des sociétés savantes comme la Société Européenne de Cardiologie ainsi que des directives de grandes institutions sanitaires (Organisation mondiale de la Santé, Centre de contrôle et prévention des maladies des USA) ont également été consultées.

Terrains à risque identifiés

Les terrains à risque de formes sévères de COVID-19 identifiés sont les suivants :

Age avancé et particularité des enfants

L'âge avancé est rapporté être associé à un risque élevé aux infections sévères provoquées par le SARS-Cov-2 et à une forte mortalité. Aux USA, même si les personnes âgées de 65 et plus ne représentent que 31% des cas, elles correspondent à 45 % d'hospitalisations, 53 % d'admissions en soins intensifs et 80 % des décès (18). D'après le rapport d'Avril 2020 de l'OMS, la mortalité serait 5 fois plus élevée chez les sujets âgés de plus de 80 ans par rapport à la population générale (19). Des données épidémiologiques chinoises aboutissent également à des conclusions similaires. Les personnes âgées sont le plus souvent concernées par des maladies chroniques (cardiopathies, pathologies pulmonaires chroniques...) qui peuvent majorer le risque d'une symptomatologie grave à COVID-19 (18). Des facteurs immunologiques tels l'hyperproduction de l'interleukine 6, la sénescence immunitaire... ainsi que la sous expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 sont également incriminés pour expliquer la fragilité des sujets âgés face à la COVID-19 (20). Cependant, le rapport de l'Organisation des Nations Unies, souligne également les conséquences socio-économiques (baisse de revenus, conséquence psychologique par suite de la distanciation physique...) liées au COVID-19 chez les sujets âgés pouvant majorer le risque de décès (21).

Contrairement au MERS-Cov qui avait montré une mortalité infantile autour de 6 % (22), plusieurs données scientifiques s'orientent à affirmer la bénignité de la COVID-19 chez les enfants du moins au cours de la première vague de la pandémie. Dong et al, ont évalué 731 cas confirmés de COVID-19 chez des enfants et adolescents de moins de 18 ans ; dans 94% des cas la maladie était peu sévère (de asymptomatique à modérée) et seul un enfant de 14 ans est décédé, soit 0,1% (23). Aux USA, 2% des cas confirmés COVID-19 sont les sujets de moins de 18 ans (24), 0,8% en Espagne (25) et d'autres pays rapportent des statistiques similaires.

A l'heure actuelle, on ne connaît pas pourquoi cette bénignité de la COVID-19 chez les enfants mais quelques théories sont évoquées :

- Le SARS-Cov-2 pénètre dans la cellule en utilisant l'enzyme de conversion de l'Angiotensine de type 2 comme récepteur fonctionnel (9). Cette enzyme est plus abondamment exprimée sur les cellules épithéliales ciliées bien différenciées. Or le parenchyme pulmonaire et les cellules épithéliales continuant à se développer après la naissance, l'expression de cet enzyme peut donc être plus faible dans la population pédiatrique (26) ;

- Une infection sévère au COVID-19 est caractérisée par une réponse pro-inflammatoire massive ou une tempête des cytokines qui se traduit par un SDRA et un dysfonctionnement multi-organes (MODS) (26). Or les réponses immunitaires des enfants sont moins robustes par rapport aux sujets adultes comme cela été mis en évidence dans une expérimentation animale avec SARS – Cov-1 (27).

- La présence simultanée d'autres virus dans les poumons et les voies respiratoires de la muqueuse, fréquente chez les jeunes enfants, peut laisser le virus du SRAS-CoV-2 rivaliser avec eux et limiter sa croissance (28).

- La sérine protéase cellulaire TMRRSS2 est également nécessaire pour l'entrée du virus dans les pneumocytes 2 (10). La régulation de ce gène se trouve très potentialisée par les androgènes.

Ceci laisse penser que les sujets pré-pubères sont relativement protégés de la maladie (29).

- Les pores alvéolaires de Kohn ainsi que les canaux de Lambert et de Martin constitueraient un facteur de diffusion rapide du virus dans le parenchyme pulmonaire. Or ces différentes voies sont inexistantes chez les nouveau-nés (30).

Il est possible que tous ces mécanismes se combinent pour expliquer la moindre sévérité de la COVID-19 chez les enfants. Elucider ces mécanismes protecteurs impliqués devrait intéresser la communauté scientifique afin de s'en servir pour des buts thérapeutiques. En revanche, les enfants et les sujets contractent de plus en plus les formes sévères, au cours de la deuxième vague en cours. Les raisons de ce revirement de la situation ne sont pas encore élucidées.

Etats d'immunodépression

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli ont une faible capacité à combattre les maladies infectieuses, avec crainte qu'il en soit pareil pour le SARS-Cov-2 (18). Et, pourtant les études ne semblent pas être tranchantes dans leur conclusion. La revue systématique de Minoti *et al.* (31) aboutit à la conclusion selon laquelle les patients immunodéprimés avec COVID-19 semblent être peu nombreux par rapport aux chiffres globaux et semblent présenter une évolution favorable par rapport aux autres comorbidités.

La méta-analyse de Gao Y *et al.* (32) par contre rapporte que l'immunodépression est associée à un risque à développer des formes sévères COVID-19 mais sans différence statistique significative ($p=0,075$). Mais une fois de plus, aucune différence n'a été notée entre le risque de décès chez les patients immunodéprimés et les patients sans immunodépression ($p > 0,05$).

L'INESSS (institut national d'excellence en santé et en services sociaux) du Québec propose de définir comme suit la population immunodéprimée (33) :

- personne présentant une déficience immunitaire congénitale ;
- personne présentant des troubles hématologiques malins ;

- personne présentant des tumeurs solides malignes non hématologiques ;
- personne présentant une anémie aplasique ;
- personne présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique ;
- personne qui a reçu depuis moins de 3 mois ou qui reçoit une radiothérapie ou chimiothérapie ;
- personne qui a reçu une greffe d'organe et qui est traitée par immunosuppression active ou qui a une maladie du greffon ;
- personne qui vit avec le VIH/SIDA symptomatique ;
- personne qui a reçu un traitement immunosuppresseur puisant depuis moins de trois (corticostéroïdes à forte dose, agents alkylants, anti TNF, anti-métabolites à forte dose...) ;
- les nourrissons dont la mère a reçu des anticorps monoclonaux pendant la grossesse.

Il convient d'ajouter à cette liste, particulièrement dans le contexte des pays en voie de développement la malnutrition qui est également associée à un terrain d'immunodépression (34).

Certains de ces points méritent tout de même une attention :

- Les pathologies tumorales induisent une immunodépression liée à la maladie elle-même ou au traitement, ont été classée 4ème par une étude chinoise parmi les comorbidités retrouvées chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (13).

Elles sont donc fréquemment retrouvées, et leur association à la sévérité clinique du COVID-19 est évoquée.

Une analyse rétrospective incluant l'évolution de 28 patients avec cancer admis pour COVID-19 dans un de trois hôpitaux de quarantaine et prise en charge de Wuhan a été rapportée. Sur les 28 patients, 15, soit 53,3% ont nécessité une ventilation mécanique et environ 8, soit 28,6% sont décédés (35).

Une analyse des données incluant environ 2007 cas de COVID-19 provenant 575 hôpitaux a retrouvé environ 18 cas de cancer. L'incidence

des événements sévères (complications) étaient d'environ 39% chez les cancéreux contre seulement 8% dans la population sans cancer ($p=0.0026$) (36).

Il sied cependant de préciser qu'à l'instar de faibles échantillonnages de ces études, plusieurs facteurs confondants tels l'âge, le tabac... existent également. D'où la nécessité des études supplémentaires pour confirmer sans ambiguïté que le cancer est un facteur de risque indépendant à développer des symptomatologies sévères au cours du COVID-19.

- L'infection à VIH mérite également une attention particulière. A l'heure actuelle, aucune étude ne prouve que l'infection à VIH favorise une symptomatologie sévère au COVID-19. Cependant les PVV avec un taux de CD4 bas ou avec des maladies opportunistes, sont considérés à risque par suite d'une dépression immunitaire profonde dont ces états font preuve (18). Egalement, même si certains antirétroviraux ont été testés pour soigner la COVID-19 (par exemple lopinavir- ritonavir), il y a aucune preuve scientifique que les PVV sous ARV sont moins à risque de la COVID-19. D'ailleurs l'essai clinique chinois ayant évalué ces deux antirétroviraux n'a pas prouvé leur efficacité dans la prise en charge de la COVID-19 (37).

Cependant une vigilance est proposée par les auteurs par suite de manque des données actuel sur la COVID-19 et la fragilité des sujets avec VIH observée face aux autres maladies virales respiratoires (38).

Pathologies cardio-vasculaires

COVID-19, comme d'autres maladies virales respiratoires, endommage les poumons et ses manifestations respiratoires se trouvent potentialiser par une dysfonction cardiaque préexistante.

Tout comme le SARS-Cov-1, le SARS-Cov-2 se fixe principalement sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) en l'utilisant comme récepteur pour pénétrer dans la cellule (9). Cette enzyme à propriété anti-hypertensive et anti-oxydante est présente sur plusieurs organes (poumons, cœur, rein, testicule...) se retrouveraient en nombre plus important chez les

patients avec pathologies cardiovasculaires et hypertension artérielle, mais le fait que ceci explique la gravité de la COVID-19 dans cette sous population reste hypothétique (39).

Cependant, des associations statistiquement significatives sont retrouvées entre les pathologies cardiovasculaires et la sévérité symptomatique de la COVID-19. L'étude chinoise de Wang précédemment cité dans ce texte révèle que, les patients admis aux soins intensifs pour la COVID-19, avaient comme comorbidité : l'hypertension à 58,3%, diabète à 22,2%, les maladies cardiovasculaires à 25% et les maladies cérébro-vasculaires à 16,7% (13). L'OMS et le CDC rapportent également des chiffres similaires. Il faut tout de même préciser que l'association formes graves de COVID-19 et HTA, quoique mise en évidence dans la littérature scientifique actuelle, n'est pas exempte de toute critique étant donné que l'âge avancé s'avère être un facteur confondant très exprimé (40). L'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des inhibiteurs de récepteurs de l'angiotensine 2 suscite actuellement beaucoup de débats compte tenu de leur hypothétique risque d'aggravation de la symptomatologie ou de leurs effets protecteurs retrouvés dans les expérimentations animales par suite de leur interaction avec les ACE 2 (41). Dans l'étude Xiaochen Li ayant analysé 545 patients admis pour COVID-19, 42 prenaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et aucune différence significative n'a été trouvée entre les cas sévères et les non sévères par rapport à ce traitement (42).

Cependant, l'étude de Zang P *et al.* retrouve un taux mortalité faible chez les patients hypertendus sous IEC ou ARA2 que chez les patients hypertendus ne prenant pas ces médicaments (43).

Des études supplémentaires chez l'homme s'avèrent donc nécessaires pour élucider les rôles des IEC et des ARA2 au cours d'une infection à SARS-Cov-2. Voilà pourquoi les sociétés savantes de cardiologie ne recommandent pas l'arrêt de ces médicaments chez les patients qui y sont soumis, ni leur prescription chez les

patients hypertendus dans le but de prévenir des symptomatologies sévères à la COVID-19 (44).

Diabète

Après l'hypertension artérielle, le diabète sucré constitue la deuxième comorbidité retrouvée chez plus ou moins 20% des patients admis aux soins intensifs pour Covid-19 (13,45). Plusieurs explications essaient de mettre en lumière cette association Diabète COVID-19.

- Les personnes atteintes de diabète non équilibré sont plus susceptibles à avoir des complications chroniques ne pouvant permettre à leur organisme de lutter efficacement contre la COVID-19 (18).

- L'hyperglycémie et d'autres désordres métaboliques diminuent l'activité macrophagique et gênent la réponse cytokinique face à une agression de nature infectieuse, c'est qui peut aggraver à une infection à SARS-cov-2 (46).

- Les récepteurs ACE2 sont également présents au niveau des îlots de Langerhans, et ceci suggère la possibilité de leur atteinte (pancréatite) au cours de la COVID-19 ainsi que la majoration des perturbations glycémiques observées fréquemment (47).

Par contre, le diabète semble ne pas être associé à des formes graves de COVID-19 chez les diabétiques de type 1 âgé de moins de 25 ans (48). Ceci relance donc le débat quant à savoir si le diabète de lui-même augmente la susceptibilité aux infections, ou les comorbidités cardiovasculaires et rénales qui sont fréquemment associées au diabète sont les principaux facteurs impliqués (49).

Des études supplémentaires demeurent donc nécessaires, mais il est clair que cette catégorie de la population nécessite une surveillance particulièrement rapprochée.

La grossesse

A l'heure actuelle, il y a aucune donnée scientifique attestant que la grossesse est un état favorisant des formes sévères COVID-19. Cependant l'état de grossesse est associé à certaines modifications physiologiques propices au développement des maladies infectieuses.

- La capacité résiduelle fonctionnelle et volume résiduel sont progressivement diminués dès le début de la grossesse suite au refoulement du diaphragme par l'utérus grévide, c'est qui entraîne une baisse de la capacité pulmonaire totale à terme ainsi qu'une incapacité à évacuer les sécrétions pulmonaires (50).

- De même la femme enceinte a une dyspnée fonctionnelle liée à une demande en oxygène accrue suite à une augmentation de son métabolisme de base, de son anémie gestationnelle, mais aussi d'une consommation de l'oxygène par le fœtus (51).

Ces modifications peuvent aggraver une atteinte pulmonaire liée une pathologie infectieuse, telle la COVID-19.

Par contre, l'état immunologique de la femme enceinte peut théoriquement constituer un facteur protecteur. La réponse immunitaire médiée par les lymphocytes TH1 associée à une production des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL 12, IFN...) est diminuée au profit de la réponse aux TH2 à propriété anti inflammatoire. Ceci déprime le système immunitaire à médiation cellulaire de la femme enceinte expliquant globalement sa prédisposition à développer des pathologies

infectieuses (52). Cependant, au cours du Covid-19, on a noté que la sévérité des cas était proportionnelle au taux d'IL6 produite par l'immunité à médiation cellulaire liée au TH1 qui se trouve physiologiquement diminuée chez la femme enceinte. Ceci peut donc hypothétiquement suggérer que la femme enceinte serait protégée des formes graves de COVID-19 (53). Des études supplémentaires sont donc nécessaires. Cependant au vue de faible échantillonnage de ces études, il recommandé de renforcer la surveillance de la femme enceinte atteinte de la COVID-9 avant, pendant et après l'accouchement (18).

Faudra-il autoriser l'allaitement d'un nouveau-né testé négatif mais issu d'une mère atteinte de la COVID-19 ? La question est sans doute complexe, puisque autant le contact physique mère-enfant lors de l'allaitement favorise la transmission de la COVID-19, autant le lait maternel a des vertus nutritionnelles et immunologiques importantes. Dans notre contexte, il est parfois conseillé que le lait maternel soit tiré de la mère, conservé dans un bocal propre pour être donné à l'enfant au biberon étant donné que l'isolement du virus dans ce lait maternel n'a pas encore été rapporté.

Voici quelques conclusions des études menées en 2020 sur la COVID-19 et la grossesse dans le tableau ci-dessous.

Auteurs	Pays	Titre, type d'étude et taille d'échantillon	Conclusion
Schwartz DA (54)		- An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-Cov-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes - Serie hospitalière - n=38	- aucun cas de décès maternel n'a été noté ; - aucun cas de transmission intra-utérine notée ; - tous les nouveau-nés testés étaient négatifs.
Zhang L <i>et al.</i> (55)	Chine	- Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province - Etude cas témoin - cas: 16, témoins:45	- aucun cas n'a progressé vers une forme de pneumonie sévère - aucun cas d'infection néonatale n'a été trouvé - la césarienne n'augmente pas le risque d'asphyxie néonatale ni de prématurité
Liu <i>et al.</i> (56)	Chine	- Pregnancy and perinatal outcome of women with Covid-19 pneumonia : a preliminary analysis - série hospitalière - n=15	La grossesse et l'enfance n'aggrave pas l'évolution des symptômes et des images radiologiques au cours du COVID-19.
Qiao <i>et al.</i> (57)	Chine	- What is the COVID-19 infection risk in pregnancy - Commentaire	Il n'y a aucune évidence de la transmission verticale intra-utérine

Cependant au vue de faible échantillonnage de ces études, il recommandé de renforcer la surveillance de la femme enceinte atteinte de la COVID-19 avant, pendant et après l'accouchement (18).

Faudra-il autoriser l'allaitement d'un nouveau-né testé négatif mais issu d'une mère atteinte de la COVID-19 ? La question est sans doute complexe, puisque autant le contact physique mère-enfant lors de l'allaitement favorise la transmission de la COVID-19, autant le lait maternel a des vertus nutritionnelles et immunologiques importantes. Dans notre contexte, il n'est parfois conseillé que le lait maternel soit tiré de la mère, conservé dans un bocal propre pour être donné à l'enfant au biberon étant donné que l'isolement du virus dans ce lait maternel n'a pas encore été rapporté.

Obésité

Très peu d'études se sont intéressées à la COVID-19 et l'obésité. Cependant, se référant à d'autres maladies virales respiratoires, l'obésité a été prouvée comme un facteur de risque indépendant à l'hospitalisation et au décès au cours du H1N1 Influenzae et les patients obèses avec Influenzae A ont montré une période de contagiosité plus longue que les non obèses (58). Mais avec des publications actuelles, les sujets obèses semblent particulièrement à risque de développer des formes sévères de COVID-19.

En France, le risque de ventilation mécanique chez les patients avec COVID-19 était plus de sept fois plus grand dans le sous-groupe avec BMI >35 Kg/m² que celui avec BMI < 25 Kg/m² (59), figure 1. A New York, parmi le sujet âgé de moins de 60 ans, ceux ayant un BMI >35 Kg/m² étaient 3,6 fois plus associé au risque d'être admis aux soins intensifs que ceux avec BMI<30 Kg/m² (60). De plus, les données préliminaires de New York laisse entrevoir que l'obésité (BMI >40 kg/m²) est le second facteur indépendant d'hospitalisation après l'âge avancé (61).

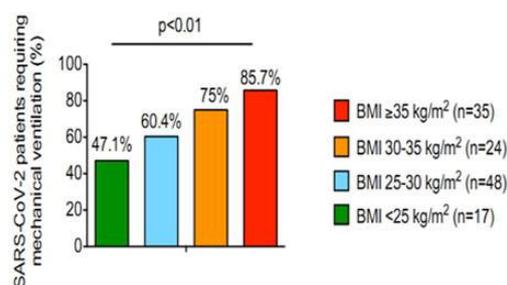


Figure 1. Répartition des patients COVID-19 requerrant une ventilation mécanique selon les catégories d'IMC

Simmonet *et al.* a démontré que le recours à la ventilation mécanique était proportionnel au BMI. 47,1% des patients avec BMI < 25kg/m² ont bénéficié d'une ventilation mécanique, 60,4% de ceux avec BMI entre 25 – 30 kg/m², 75% de ceux avec BMI entre 30 – 35 kg/m², 85,7% de ceux avec BMI ≥35kg/m².

Plusieurs mécanismes pouvant expliquer cette association COVID-19 et obésité ont été évoqués :

- l'obésité majore le risque thromboembolique qui s'avère être un des éléments de morbidité retrouvé dans les formes sévères COVID-19 (62) ;
- l'obésité peut déprimer la fonction respiratoire diminuant le volume expiratoire ainsi que la capacité vitale (63) ;
- les patients avec extrême obésité ont une prise en charge difficile aux soins intensifs car leur intubation et ventilation s'avèrent plus délicates (59) ;
- l'obésité est fréquemment associée à d'autres maladies cardio-vasculaires (hypertension, cardiopathie, diabète...) qui s'avèrent être des facteurs associés aux formes sévères COVID-19 (18) ;
- l'obésité est caractérisée par un état inflammatoire de bas grade (infra-clinique) pouvant gêner une réponse immunitaire efficace face à la COVID-19 (64-65) ;
- l'obésité a été associée par le passé à un taux de mortalité élevé et à une contagiosité prolongée d'autres maladies respiratoires virales (58).



Les pathologies respiratoires chroniques et tabagisme

Les maladies pulmonaires chroniques telles les BPCO, l'asthme, l'hypertension artérielle pulmonaire... seraient associées aux complications sévères de la COVID-19 au vu des données préliminaires américaines qui rapportent environ 10% de patients hospitalisés pour COVID-19 avec des maladies respiratoires chroniques (66), contrairement au 2% rapporté initialement dans les études chinoises (67).

Pour ce qui concerne la maladie asthmatique, même si le CDC classe l'asthme modéré à sévère comme facteur de risque à développer des formes graves liées à la COVID-19 (68), aucune étude actuellement ne soutient cette hypothèse. Cependant, de manière théorique quelques arguments peuvent soutenir l'idée selon laquelle l'asthme puisse prédisposer aux formes sévères de COVID-19 :

- Les viroses respiratoires sont reconnues comme étant parmi les causes d'exacerbation de la maladie asthmatique; ainsi, la COVID-19 apparaît comme un facteur étiologique de plus des exacerbations chez les asthmatiques avec un risque de crise sévère (69) ;
- L'effet des maladies virales sur l'asthme est d'autant plus sévère que le contrôle de la maladie asthmatique est moins bon (70) ;
- Il est également connu que les sujets asthmatiques ont une réponse immunitaire antivirale diminuée avec une production déficitaire d'interférons par les cellules épithéliales bronchiques (71).

Les Broncho-pneumopathies chroniques Obstructives ont été rarement analysées en association avec la COVID-19. Cependant, les patients avec BPCO ont une mortalité importante devant des pneumonies communautaires acquises que la population générale (72). Ceci s'explique par une production persistante des mucus, une réponse inflammatoire locale inadéquate, une altération structurale parenchymateuse pré-existante (73). Tous ces éléments soutiennent la possibilité d'un risque accru aux formes graves de COVID-19

dans ce sous-groupe de la population. Des études chinoises n'ont pas rapporté un risque significatif aux formes graves COVID-19 probablement par suite d'échantillonnage faible. Par exemple, l'étude de Chaolin Huang *et al.* ont décrit un seul cas de BPCO sur un total de 49 patients, et ce cas fut admis aux unités de soins intensifs ($p=0,14$) (1) et celle de Wei Liu *et al.* retrouve deux cas de BPCO parmi les 78 sujets avec COVID-19, un seul patient ayant évolué vers une forme sévère ($p=0,264$) (74).

Par contre, la méta-analyse de Lippi G *et al.* publiée quelques mois après ces deux études et incluant sept études avec un total de 1592 patients a abouti à la conclusion suivante : les BPCO sont significativement associées, à plus de cinq fois, le risque aux infections sévères COVID-19 (75).

Les sujets Asthmatiques et avec BPCO nécessitent donc un respect rigoureux de mesures de prévention, et une surveillance rapprochée une fois hospitalisée pour COVID-19 quoique des études supplémentaires demeurent nécessaires surtout pour ce qui est de l'asthme bronchique.

Concernant le tabagisme, sur le plan théorique, la COVID-19 est une maladie infectieuse dont la porte d'entrée est l'appareil respiratoire; l'atteinte pulmonaire définissant les formes graves. Ainsi le tabagisme en affaiblissant la fonction pulmonaire, peut constituer un facteur aggravant la symptomatologie à COVID-19. Le tabagisme est aussi reconnu comme important facteur de risque à développer les maladies non transmissibles comme les maladies cardiovasculaires, le cancer, les affections respiratoires et le diabète ; les personnes atteintes de ces pathologies sont également à risque des formes sévères de la COVID-19 (76). Il a été démontré que les formes sévères de la COVID-19 s'accompagnent d'une production excessive des cytokines (IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-7...) qui se retrouvent à des taux élevés chez les sujets fumeurs (77). Quoique l'implication des ACE2 demeure controversée dans la sévérité de la COVID-19, des études

suggèrent une activité potentialisée de ces enzymes au niveau des voies aériennes des fumeurs (78). Tous ces arguments laisseraient prédire une fragilité des fumeurs face à la COVID-19. De plus en plus d'études soutiennent ces hypothèses et mettent en évidence une fragilité des fumeurs face aux Covid-19 (73,78). En revanche, une étude française et une autre chinoise ont retrouvé un possible rôle protecteur du tabagisme (79-80). Mais certaines analyses ont critiqué ces études puisqu'ils n'ont pas exclu les facteurs confondants tels l'âge et les maladies cardio-vasculaires (81). Cependant, on reproche à la plupart des études publiées sur le tabagisme et la COVID-19 le défaut flagrant d'enregistrement des données en rapport avec l'état de fumeur ou non des patients, allant parfois jusqu'à 90 % des données manquantes (82). Ainsi, même si le tabagisme semble être un risque aux formes sévères COVID-19, les études plus poussées demeurent nécessaires.

Les patients avec pathologies hépatiques chroniques

A l'heure actuelle, peu d'études se sont focalisées sur le risque à développer des formes sévères COVID-19 chez des patients avec maladies hépatiques chroniques. Cependant, la fragilité de la fonction immunologique de sujets avec maladies hépatiques chroniques doit pousser à la vigilance étant donné que cette catégorie de la population a, de surcroît, un risque de mortalité élevé par rapport à la population générale, devant un syndrome de détresse respiratoire (83). La méta-analyse de Tope Oyelade, retrouve une mortalité très élevée d'environ 17 % chez les patients souffrant de COVID-19 avec hépatopathies chroniques (84). De nombreuses études ont depuis le début de la pandémie révélé que les taux élevés d'ALAT (alanine aminotransférase) - ASAT (aspartate amino-transférase) et le taux bas d'albumine sanguine étaient associés à une majoration du risque à développer des formes sévères COVID-19 (13, 85). Une biopsie hépatique réalisée chez des sujets décédés de COVID-19 révèle la présence d'une stéatose hépatique micro-vésiculaire modérée ainsi qu'une activité

lobulaire et hépatique (86). Ces anomalies biologiques et anatomopathologiques suggèrent donc une atteinte hépatique au cours de la COVID-19. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cette atteinte :

- atteinte d'origine immunitaire liée à une réponse inflammatoire sévère déclenchée par la COVID-19 (87). Cette hypothèse reste la plus soutenue.

- possible réplication virale au niveau hépatique étant donné la présence des ACE au niveau des hépatocytes et de l'épithélium des voies biliaires avec une action cytopathogène du virus (88). Ceci reste bien évidemment très hypothétique puisque aucun virus n'a été retrouvé dans le foie des patients morts avec COVID-19 (86).

- l'insuffisance respiratoire étant l'expression fréquente des formes sévères de la COVID-19, une hépatite hypoxique est possible. La ventilation mécanique et la toxicité médicamenteuse sont évoquées (89).

Ces atteintes peuvent théoriquement aggraver une anomalie hépatique sous-jacente et expliquer une sévérité symptomatique COVID-19 chez les patients avec maladies hépatiques chroniques mais il est clair que les études supplémentaires demeurent importantes.

Maladie rénale chronique

Les données issues des études antérieures révèlent que la maladie rénale chronique (MRC) est associée à un risque élevé à développer une pneumonie avec une mortalité environ 15 fois plus grande que dans la population générale (90). Ceci attire donc la curiosité quant à la sévérité de la COVID-19 chez les patients avec MRC. Dès le mois de janvier 2020, une étude chinoise avait rapporté un taux de mortalité plus élevée chez des patients sous hémodialyse souffrant de la COVID-19 (91). Un peu plus tard, certaines méta-analyses comme celle de Brandom M et de Tope O ont retrouvé plus de formes sévères COVID-19 chez les sujets avec MRC (84, 92).

Très récemment, une étude congolaise de Nachege JB a pu retrouver un taux de mortalité plus élevé chez les patients avec MRC comparativement aux sujets non concernés par



cette comorbidité (57,1% versus 12,8, $p < 0,001$) (17).

Les hypothèses actuellement avancées pour expliquer cette fragilité des sujets avec MRC sont les suivantes :

- la dysfonction immunitaire préexistante des patients avec MRC pourrait expliquer cette sévérité de la COVID-19 dans cette catégorie de la population (93).
- L'attente rénale au cours de la COVID-19 est fortement évoquée dans la littérature peut aggraver une anomalie rénale pré-existante. Cette atteinte peut être liée à l'action cytopathogène du virus lui-même ou au dépôt des complexes immuns au niveau glomérulaire (94).

Il paraît judicieux, au vu des données actuellement disponibles, que cette sous-catégorie de la population soit considérée comme particulièrement à risque de développer des formes cliniques sévères à COVID-19.

COVID-19 et genre

La COVID-19 paraît plus dangereux dans le genre masculin que féminin. Avec la disponibilité des statistiques des différents pays sur le COVID-19, les chiffres montrent que le risque de contamination est similaire entre les deux genres, mais la mortalité est clairement plus élevée dans le sexe masculin. Ainsi en date du 9 juillet 2020 environ 64 pays dans le monde ont présenté leurs statistiques des COVID-19 en rapport avec le genre et de ces chiffres résulte que seuls 8 pays ont enregistré un nombre de décès féminins légèrement plus important que les masculins. Les 56 autres pays ont présenté un taux de mortalité plus important dans le sexe masculin que féminin avec des différences parfois étonnantes comme en Thaïlande (76% des décès hommes vs 24% des décès femmes), au Kenya (77% vs 23%), Afghanistan (78,6% vs 21,3%)... (<http://globalhealth5050.org/covid19>) Les différences hormonales, génétiques et comportementales entre les deux sexes sont les principales causes actuellement évoquées pour expliquer cette fragilité masculine face à la COVID-19. Sur le plan hormonal, les

œstrogènes ont la capacité de potentialiser une réponse immunitaire au cours d'une infection expliquant la relative résistance du sexe féminin face aux maladies infectieuses, et théoriquement face à la COVID-19 (95). Les androgènes seraient associés à une surexpression des ACE2 au niveau de la muqueuse bronchique, l'influence de cette enzyme sur la sévérité de la COVID-19 reste cependant controversée et une étude italienne évoque plutôt celle du TMPRSS2 dont la surexpression est également favorisée par un environnement androgénique (96).

Le taux d'interleukine 6, cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la sévérité clinique de la COVID-19, a des taux sériques plus élevés chez des sujets d'âge avancé, mais plus chez les sujets d'âge avancé du genre masculin que féminin (20).

L'étude de Garima Sharma *et al.* aboutit aux conclusions résumées dans la figure 2 ci-dessous (97).

Sex Differences in Risk Factors and Mortality From the COVID-19 Pandemic

		Possible Reasons for Sex Differences in COVID-19
↑	↓	Mortality: Case Fatality Ratio
↑	↓	Preexisting Comorbidities Associated with COVID-19: Ischemic Heart Disease, Hypertension, Diabetes, Chronic Renal Disease, Cancer within 5 years
↑	↓	High Risk Behaviors: Social isolation, smoking and alcohol use, certain occupational exposures
↓	↑	Innate Immune Response
		Biologic Differences: Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) receptors and ACE2 enzyme activity

Figure 2. Différences entre les deux sexes dans le risque de mortalité au cours de la COVID-19

Selon Sharma G *et al.* (97), les différences entre les deux sexes au cours de la COVID-19 sont :- les comorbidités (diabète, cardiopathie...) sont plus retrouvées chez l'homme, - les

comportements à risque sont également plus fréquents chez les hommes, - la réponse immunitaire innée est plus efficace chez la femme, - l'influence de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine de type 2 n'est pas encore prouvée comme élément pouvant expliquer la différence entre les deux sexes au cours de la COVID-19.

Au vu de ces données statistiques et des ces arguments quoique très hypothétiques, l'homme devrait nécessiter plus attention une fois admis à l'hôpital pour COVID-19.

Limite de l'étude

La COVID-19 est une maladie récente, et il n'est pas exclu que ce que nous prenons comme évidence aujourd'hui se révèle ne pas l'être dans le future proche. Ce texte étant basé sur les études actuelles réalisées sur la COVID-19, il est possible que ces soubassements (études) se révèlent moins pertinents dans l'avenir, et par conséquent les conclusions de cette rédaction aussi.

Conclusion

La COVID-19 est une maladie dont la sévérité est influencée par l'âge avancé et de nombreuses comorbidités. Cependant, pour la plupart de ces facteurs, les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement établis et les données statistiques non encore significatives. Plusieurs facteurs confondants existent dans de nombreuses études et il est difficile d'établir l'indépendance d'un seul facteur de risque de manière isolée.

Cependant, selon l'ordre d'apparition, des facteurs tels que l'âge avancé, l'obésité, la MRC, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires,, le Cancer, les BPCO, les maladies hépatiques Chroniques, le sexe masculin et l'asthme peuvent être considérés comme des terrains à risque à développer les formes graves de la COVID-19 au vu de la pertinence des explications physiopathologiques avancées et/ou de la disponibilité des données statistiques. En revanche, des facteurs tels que la grossesse, l'infection à VIH, le tabagisme nécessitent encore des études supplémentaires pour être

considérés comme terrains à risque de formes sévères COVID-19. Mais tous ces individus devraient nécessiter une surveillance rapprochée une fois diagnostiqués et faire preuve de respect rigoureux des mesures préventives.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contribution des auteurs

Yannick Birato Chibinda : a proposé le projet d'étude et a réalisé la recherche bibliographique générale de l'étude ainsi que la saisie du texte.

Tony Akilimali Shindano : a corrigé l'ensemble du travail, a particulièrement intervenu dans la partie COVID-19 et maladies hépatiques chroniques, COVID-19 et maladie rénale chronique.

Dieu-Merci Kanganda Kiese : est intervenu dans la recherche bibliographique générale de l'étude.

Patient Wimba Mijiriro : a particulièrement intervenu dans la correction de la partie COVID-19 et grossesse
Fernand Manga Opondjo : a particulièrement intervenu dans la correction de la partie COVID-19 et l'âge, plus particulièrement l'âge pédiatrique.

Philippe Bianga Katchunga: a apporté des correctifs à l'ensemble du travail.

Tous les auteurs ont lu et accepté la version finale de ce texte.

Références

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L., Zhao J., Hu Y. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395** (10223): 497-506.
2. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, *et al.* From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019; **11** (1). Epub 2019/01/17. doi: 10.3390/v11010059.
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2020 [31/03/2020]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) consulté le 24 Juillet 2020
4. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; **24** (5):2781-2783.
5. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020 [31/03/2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus->



- 2019/events-as-they-happen consulté le 24 Juillet 2020.
6. Organisation mondiale de la santé. Premier cas de COVID-19 confirmé en République Démocratique du Congo. <https://www.afro.who.int/fr/news/premier-cas-de-covid-19-confirme-en-republique-democratique-du-congo> consulté le 01/08/2020.
 7. Johns Hopkins University. Coronavirus resource center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> consulté le 24 Juillet 2020.
 8. UpToDate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Disponible sur www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=coronavirus-disease.2019-covid-19 consulté le 24 juillet 2020
 9. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; **367**:1260–1263.
 10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; **181** (2):271-280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 11. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; **14**:523–534.
 12. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L., Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne* 2020, **41**: 375–389.
 13. Wang D, Hu B, Hu C, Wang B., X. Wang, Xiong. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; **323** (11):1061–1069.
 14. Charles F, Oriane W. Antonin T, Delphine M, Thibaut P, Nathalie P *et al.* Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *European Heart Journal* 2020; **41** (32):3058–3068.
 15. Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus: A bird's eye view. *Int J Occup Environ Med* 2020; **11**: 65-71.
 16. World Health Organization. Interim guidance: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> consulté le 14 Juillet 2020.
 17. Nacheha J.B., Ishoso D K, Otokoye J O, Hermans M P., Machezano R N, Sam-Agudu NA *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for COVID-19 in Africa: Early Insights from the Democratic Republic of the Congo. *Trop. Med. Hyg* 2020, 00(0):1–10. doi:10.4269/ajtmh.20-1240
 18. Centers for disease control and prevention, Corona virus disease 2019 (Covid-19): Groups at Higher Risk for Severe Illness, 2020. Disponible sur <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>. Consulté le 21 juin 2020.
 19. World Health Organization. COVID-19 Strategy Update 14 April 2020. Disponible sur <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-strategy-update---14-april-2020> consulté le 27 Juin 2020.
 20. Bonafè M., Prattichizzo F., Giuliani A., Storci G., Sabbatinelli J., Olivieri F *et al.* Why older men are the most susceptible to SARS-Cov-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; **53**: 33-37.
 21. United Nations. Policy Brief: The Impact of COVID-19 on older persons, Mai 2020.
 22. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: an update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr* 2016; **5**: 391–396.
 23. Dong Y, Mo X, Hu Y, Xin Q, Fang J, Zhongyi J *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
 24. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* ePub: 6 April 2020. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4external%20icon)
 25. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Francisco José SS, Enrique O, Cinta M *et al.* Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 2020; **174** (10): 1009.
 26. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review *Clin. Immunol.*, 2020; **215**: 108427.
 27. Smits S.L., de Lang A., van den Brand J.M., Leijten L.M. Eijkemans M.J., van Amerongen G. *et al.* Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010; **6**:1000756.
 28. Nickbakhsh S., Mair C., Matthews L., Richard R, Paul C., Johnson D. *et al.* Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; **116** (52): 27142–27150.
 29. Yavuz S, Kesici S, Bayrakci B. Physiological advantages of children against COVID-19. *Acta Paediatr* 2020; **109** (8): 1691.

30. Terry PB, Traystman RJ. The clinical significance of collateral ventilation. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; **13** (12): 2251-2257.
31. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E., Giaquinto C., Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* 2020; **81**(1): 61–66.
32. Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; **81** (2): 93-95.
33. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux du Quebec (INESSS). Covid-19 et personnes immunodéprimées. Disponible sur https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Immuno-supression.pdf consulté le 24 Mai 2020.
34. Briguglio M, Pregliasco FE, Lombardi G, Perazzo P, Banfi G. The Malnutritional Status of the Host as a Virulence Factor for New Coronavirus SARS-CoV-2. *Front Med* 2020; **7**:146.
35. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Lei F., Qin J-J, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; **31** (7):894-901.
36. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; **17** (6):336.
37. Cao B., Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J., Fanal G. *et al.* A trial of Lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **382** (19):1787-1799.
38. Dauby N. Potential impact of COVID-19 in people living with HIV: experience from previous 21st century coronaviruses epidemics. *AIDS* 2020; **34** (8):1255-1256.
39. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nature reviews. Cardiology* 2020; **17** (5): 259-260.
40. Kulkarni, S., Jenner, B. L., & Wilkinson, I. COVID-19 and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2020; **21** (2): 1470320320927851.
41. Yang P., Gu H., Zhao Z., Wang W. Cao B., Lai C. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep.* 2014; **4**:7027.
42. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y. *et al.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; **146** (1):110-118.
43. Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J.-J., Xie, J *et al.* Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020; **126** (12):1671-1681.
44. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020. Accessed March 20, 2020. <https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension>.
45. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Du C, *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 ; **180** (7):934-943.
46. Gianluca I. Commentary: COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes research and clinical practice* 2020; **162**:108125.
47. Hussain A., Bhowmik B. Cristina do V M. COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **162**: 108142.
48. International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Summary of recommendations regarding COVID-19 in children with diabetes: Keep Calm and Mind your Diabetes Care and Public Health Advice. *Pediatr Diabetes* 2020; **21**(3):413-414.
49. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? A mini-review. *Gerontology* 2013; **59** (2):99-104.
50. Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; **31**: 385–413.
51. Nelson-Piercy C. Respiratory disease. In: Handbook of obstetric medicine. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015. pp. 63–84.
52. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ* 2000; **321**:424.
53. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim L M, Li S, Biswaset A *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; **222** (6):521-553.
54. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy. *Arch Pathol Lab Med* 2020; **144** (7): 799–805.
55. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, *et al.* Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2020; **55** (3):166-171.
56. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Liang B, *et al.* Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women with COVID-19 Pneumonia: A



- Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020; **215** (1):127-132.
57. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet* 2020 ;**395** (10226):760-762.
58. Milner JJ, Rebeles J, Dhungana S, Delisha A S, Susan CJS, Matthew HM, *et al.* Obesity increases mortality and modulates the lung metabolome during pandemic H1N1 influenza virus infection in mice. *J Immunol* 2015; **194** (10):4846- 4859.
59. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, *et al.* Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* (Silver Spring) 2020; **28** (7):1195-1199.
60. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 2020; **71** (15):896-897.
61. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.08.20057794. 2020.04.08.20057794.
62. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig* 2019; **57** (4):376-379.
63. Peters U, Dixon AE. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018; **12**:755–767.
64. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes* 2013; **37**:333–340.
65. Sattaral N., McInnes IB, McMurray J.J.V., mechanisms for COVID-19 Severity in Obesity. *Circulation* 2020;142: 4 - 6 <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
66. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69** (13): 382-386.
67. Chen T, Wu D, Chen H, et Yan W, Yang D, Chen G. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ* 2020;368:1295.
68. Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Personnes qui ont besoin de précautions supplémentaires / Personnes à risque élevé / Personnes souffrant d'asthme modéré à sévère: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/asthma.html
69. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, *et al.* Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; **359** (9309):831-834.
70. Jackson DJ, Trujillo-Torralbo MB, del-Rosario J, Bartlett NW, Edwards MR, Mallia P, *et al.* The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **136** (2):497-500.
71. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Donna E Davies . Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; **201** (6): 937-947.
72. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J* 2006; **28**: 346–351.
73. Restrepo M.I., Sibila O., Anzueto A., Pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* 2018; **81**: 187–197.
74. Liu W., Tao Z.-W. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J* 2020; **133** (9):1032-1038.
75. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020; **167**: 105941. doi:10.1016/j.rmed.2020.105941.
76. Organisation mondiale de la santé. Déclaration de l'OMS : tabagisme et COVID-19. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>. Consulté le 24 Juin 2020.
77. Kaur G, Lungarella G, Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. *J Inflamm* 2020; **17**: 21.
78. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020; **18**: 20.
79. Makoto M, Florence T, Valérie P, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, *et al.* Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. doi:10.32388/WPP19W.3
80. Konstantinos F, Barbounil A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. *Qeios*. doi:10.32388/Z6908A.13

81. Cattaruzza MS, Zagà V, Gallus S, D'Argenio P, Gorini G. Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature. *Acta Biomed* 2020; **91** (2):106-112.
82. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review. 2020; Qeios. doi:10.32388/UJR2AW.2.
83. Gacouin A, Locufier M, Uhel F, Letheulle J, Bouju P, Fillatret P, *et al.* Liver cirrhosis is independently associated with 90-day mortality in ARDS patients. *Shock* 2016; **45**: 16–21.
84. Oyelade T, Alqahtani J, Cancian G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis* 2020 ; **5** (2):80.
85. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020; **92** (7):797-806.
86. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhanget C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; **8** (4):420-422.
87. Mehta, P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J.J. *et al.* Across Speciality Collaboration, UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) 2020 ; **395** (10229) : 1033–1034.
88. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han V, Lu Z, Ke A, *et al.* Specific ACE2 expression in cholangio-cytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv 2020.https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766.
89. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020; **40** (6):1278–1281.
90. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 2001; **120**: 1883–1887.
91. Rui W, Hong H, Cong L, Hongtao H, Chun H, Juan Z, *et al.* Clinical outcomes of hemodialysis patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and impact of proactive chest computed tomography scans. *Clin Kidney J* 2020; **13** (3): 328–333.
92. Brandon M, Giuseppe L. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020; **52** (6):1193-1194. https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9
93. Imig J.D.; Ryan M.J. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr. Physiol* 2013; **3**: 957–976.
94. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China [e-pub ahead of print]. *Kidney Int* 2020; **98**: 219-227.
95. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser H, Morgan R, Klein S. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences* 2020; **11**:29.
96. Asselta R, Paraboschi EM Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging* (Albany NY) 2020; **12** (11):10087-10098.
97. Sharma G. et Volgman AS. Michos ED. Sex Differences in Mortality from COVID-19. *JACC Case Rep* 2020; **2** (9): 1407–1410.

Voici comment écrire cet article: Birato YC, Shindano TA, Kanganda DK, Wimba PM, Manga FO, Katchunga PB. Revue générale sur le terrain à risque des formes sévères de la COVID-19. *Ann Afr Med* 2021; **14** (2) : e4141-e4156.