

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

oOo

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

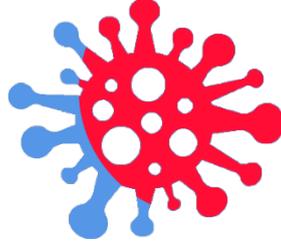
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

oOo



Université Mouloud MAMMARI Tizi-Ouzou
Faculté de médecine
Département de Pharmacie

جامعة مولود معمري تيزي وزو
كلية الطب
فرع الصيدلة



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES PRÉSENTÉ
EN VUE DE L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème

**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**

Réalisé par :

M. Anis MERABET

M. Tarik OGAL

M. Youcef LOUANI

Encadré par :

Dr Nawal BELKAID

Co-encadré par

Dr Said KHIAR

Composition du Jury :

Pr A. TIBICHE

Dr D. DAHMANI

Dr L. LHADJ

Professeur Faculté de médecine

M.A.H.U Faculté de médecine

M.A.H.U Faculté de médecine

UMMTO

UMMTO

UMMTO

Président du jury

Examinatrice

Examinatrice

2020 - 2021

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail scientifique à tous les amoureux de la science ainsi qu'à toutes les personnes qui les soutiennent de près ou de loin,

À toutes les personnes qui me sont chers,

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

Anis

Dédicaces

Avant tout, je tiens à remercier « Dieu » le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force, le courage et la patience pour accomplir ces études ainsi que ce travail.

Je dédie ce travail ;

À mes parents et mon frère qui n'ont jamais cessé de m'encourager et me soutenir, plus particulièrement à ma chère et tendre mère « Sadia » pour laquelle aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être depuis toujours.

À mes grands-parents

À toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines

À ma promotrice Dr BELKAID, à tous mes amis et au groupe SALHI

À ma deuxième PHamille PHARMAVENIR auprès de laquelle j'ai beaucoup appris et passé des années inoubliables

À ma douce et bien aimée Ania qui m'accompagne depuis le lycée, et qui a toujours su me motiver, me rassurer et surtout me supporter durant toutes ces années. Je t'aime.

Tarik

Dédicaces

À mes chers parents

qui n'ont jamais cessé de m'épauler et de m'encourager afin que je puisse atteindre mes objectifs, que ce modeste travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance pour votre amour, tendresse et sacrifices

À mon cher frère

pour son encouragement permanent et son soutien moral

À mes tantes et oncles paternels et maternels,

À toute ma famille pour son soutien tout au long de mon parcours universitaire

À tous mes amis, plus particulièrement

À mon groupe de travail, sans qui ce travail n'aura jamais vu le jour

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

À toutes les personnes qui me sont chères

Merci

Youcef

Remerciements

Nous tenons à remercier toute l'équipe pédagogique de la Faculté de Médecine, Département de Pharmacie de l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou pour nous avoir formés durant notre cursus de pharmacie. Nous tenons aussi à remercier Pr Amar TALEB, chef de service de réanimation médicale au CHU de Tizi-Ouzou, ainsi que tout le personnel de ce service qui nous a permis d'assurer la partie pratique de notre mémoire de fin d'études.

D'une manière très particulière, nous adressons nos plus vifs remerciements à notre encadrante Dr Nawel BELKAID ainsi qu'à notre co-encadreur Dr Saïd KHIAR, avec qui nous avons eu l'honneur de travailler, pour leur bienveillance, leur soutien, leur assistance, et tous les efforts qu'ils ont consacrés pour l'accomplissement de ce travail. Ils nous ont cernés de leurs encouragements et leurs précieux conseils.

Nous tenons également à exprimer nos plus profonds remerciements à Dr Dalila DAHMANI de nous avoir fait l'honneur de présider le jury et à Pr... et Dr... d'avoir consacré leur temps pour faire partie du jury.

Nous remercions aussi tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et plus particulièrement, toutes les personnes ayant contribué à rendre les publications scientifiques liées à la COVID-19 en accès libre.

Enfin, nous explicitons nos remerciements, les plus chaleureux à nos familles pour toute leur aide morale et physique.

Sommaire

Sommaire	i
Liste des abréviations	vi
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Introduction générale et problématique.....	1
Objectifs	2
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
CHAPITRE I : SARS-CoV-2.....	4
1 Origine du SARS-CoV-2	5
2 Taxonomie, classification et structure.....	5
3 Génome du SARS-CoV-2	6
4 Principaux variants du SARS-CoV-2.....	6
5 Cycle de réplication.....	7
6 Caractéristiques épidémiologiques.....	8
6.1 Voies de transmission.....	8
6.1.1 Transmission aérienne.....	8
6.1.2 Transmission oro-fécale	9
6.1.3 Transmission oculaire	9
6.1.4 Transmission mère enfant	9
6.1.5 Autres modes de transmissions	9
6.2 Période d'incubation	9
6.3 Période de contagiosité.....	10
6.4 Taux de reproduction R0.....	10
6.5 Caractéristiques démographiques de la population atteinte	10
6.5.1 Taux de létalité	10
6.5.2 Etude de la population atteinte selon le sexe.....	12
6.5.3 Etude de la population atteinte selon l'âge.....	12
CHAPITRE II : COVID-19.....	13
1 Définition de la COVID-19.....	14
2 La physiopathologie de la COVID-19	14

2.1	Phases de la COVID-19	14
2.2	Rôle de l'immunité pendant la COVID-19	15
2.2.1	Réponse immunitaire antivirale	15
2.2.2	Réponse inadaptée et défaillances du système immunitaire	16
2.2.2.1	Échappement à l'immunité innée.....	16
2.2.2.2	Échappement à l'immunité adaptative.....	17
2.2.2.3	Particularités de la réponse immunitaire dans les cas sévères	17
2.2.3	Auto-immunité pendant la COVID-19.....	18
2.3	Part de la génétique dans la COVID-19	18
2.4	Coagulopathie et thromboses	18
2.5	Mécanismes de la défaillance et des complications multiviscérales.....	19
2.5.1	Tropisme au système respiratoire.....	20
2.5.2	Tropisme au système cardiovasculaire.....	22
2.5.3	Autres tropismes du SARS-Cov-2	23
2.5.3.1	Tropisme au système nerveux.....	23
2.5.3.2	Tropisme rénal	24
2.5.3.3	Tropisme hépatique.....	24
3	Facteurs de risque.....	25
4	Niveaux de sévérité	26
CHAPITRE III : EXPLORATION ET TRAITEMENT DE LA COVID-19		27
1	Diagnostic de la COVID-19.....	28
1.1	Définition des cas suspects, cas probables et cas confirmés	28
1.2	Diagnostic clinique de la COVID-19	28
1.3	Diagnostic biologique de la COVID-19.....	29
1.3.1	RT-PCR.....	29
1.3.2	Test antigénique	30
1.3.3	Test sérologique	31

1.4	Diagnostic de la COVID-19 par l'imagerie thoracique	31
2	Suivi du profil biologique des patients diagnostiqués pour la COVID-19	34
3	Séquelles métaboliques « COVID LONG »	37
4	Traitement et prévention de la COVID-19.....	38
PARTIE PRATIQUE		39
1	Matériels et méthodes.....	40
1.1	Type de l'étude.....	40
1.1.1	Lieu de l'étude.....	40
1.1.2	Période de l'étude.....	40
1.1.3	Population de l'étude.....	41
1.2	Considérations éthiques.....	42
1.3	Recueil des données et définitions	42
1.4	Matériels et techniques d'analyse	44
1.4.1	Test de RT-PCR pour le diagnostic de la COVID-19	44
1.4.2	Analyses biologiques sanguines.....	45
1.4.3	Équipement et consommable pour la prise en charge des patients COVID-19 .	45
1.5	Analyse statistique.....	46
2	Résultats	48
2.1	Inclusion.....	48
2.2	Caractéristiques générales de la population étudiée.....	48
2.2.1	Caractéristiques démographiques.....	48
2.2.1.1	Sexe.....	48
2.2.1.2	Âge.....	49
2.2.2	Résumé des données d'hospitalisation.....	50
2.2.3	Comorbidités	51
2.2.4	Groupes sanguins	52
2.3	Caractéristiques de la population à l'admission à la réanimation médicale.....	53
2.3.1	Symptômes	53

2.3.2	Paramètres vitaux et soins de support	54
2.3.3	Paramètres biologiques	57
2.3.4	Présentation radiologique	60
2.4	Caractéristiques des patients durant l'hospitalisation en réanimation médicale	61
2.4.1	Dynamique du profil biologique	61
2.4.1.1	Taux d'urée sanguine	61
2.4.1.2	Créatininémie	63
2.4.1.3	Taux de lymphocytes	63
2.4.2	Complications.....	64
2.4.3	Traitement	66
2.5	Devenir des patients	67
3	Discussion	69
3.1	Vue d'ensemble de l'étude	69
3.2	Données démographiques	69
3.3	Données cliniques	70
3.4	Données biologiques	72
3.5	Données radiologiques	75
3.6	Données thérapeutiques.....	75
3.7	Données du devenir.....	76
3.8	Limites de notre étude	77
3.9	Perspectives.....	78
4	Conclusion générale et recommandations.....	79
	Références	80
	Annexe I : recommandations thérapeutiques internationales pour la prise en charge des patients COVID-19	94
	Annexe II : critères d'admission des patients COVID-19 en réanimation médicale selon le Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière en Algérie	96
	Annexe III : variables prises en compte lors du recueil des données.....	98
	Annexe VI : score de Glasgow.....	99

Annexe V : définitions conformes aux recommandations de l’OMS	99
Annexe VI : principe de dosage des paramètres biologiques et leurs valeurs normales selon les normes adaptées au CHU de Tizi-Ouzou	101
Annexe VII : exploration de la corrélation entre les résultats des différents paramètres biologiques à l’admission et après trois jours suivant l’entrée au service de réanimation médicale	101
Résumé	104

Liste des abréviations

2019-nCoV : 2019 novel Coronavirus.	eGFR : Débit de filtration glomérulaire.
ABI : Applied Biosystems.	EI : Ecart Interquartile.
ACE2: Angiotensin-Converting Enzyme 2.	ELFA : Enzyme Linked Fluorescent Assay.
ADE : Antibody-Dependant Enhancement.	ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
ADH : Antidiuretic Hormone.	Fg : taux de fibrinogène.
Ag RDT : Antigen Rapid Diagnostic Tests.	FiO2 : Fraction inspirée en Oxygène.
AI : Intelligence Artificielle.	GB : taux de globules blancs.
ALAT : Alanine Aminotransférase.	Gly : Glycémie.
Alb : Albumine.	GR : taux de globules rouges.
AMI : Acute Myocardial Infarction.	GSCF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor.
AND : Acide désoxyribonucléique.	H : High.
Ang : Angiotensin.	HB : Hémoglobine.
ARN : Acide Ribonucléique.	HE : Hémagglutinine.
ASAT : Aspartate Aminotransferase.	HIFs : Hypoxia Inducible transcription factors.
AVC : Accident Vasculaire Cérébral.	HLA-B : Human Leucocyte Antigen B.
BHE : Barrière Hématoencéphalique.	HR : Hazard Ratio.
BiPAP : Bilevel Positive Airway Pressure.	Ht : Hématocrite.
BNP : Brain Natriuretic Peptide.	IBM : International Business Machines.
BT : Bilirubine Totale.	IC : Intervalle de Confiance.
Bt : Battements.	ICTV : Comité International de Taxonomie Virale.
CCL2 : C-C Motif Chemokine Ligand 2.	IEC : Inhibiteur l'Enzyme de Conversion.
CCL7 : C-C Motif Chemokine Ligand 7.	IFN-1 : Interféron 1.
CCL8 : C-C Motif Chemokine Ligand 8.	IgG : Immunoglobulines G.
CDC : Centers for Disease Control and Prevention.	IgM : Immunoglobulines M.
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.	IL10 : Interleukine 10.
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée.	IL2 : Interleukine 2.
CK : Créatine Kinase.	IL3 : Interleukine 3.
CK-MB : Creatine Kinase-Myoglobin Binding.	IL6 : Interleukine 6.
COVID-19 : Coronavirus Disease-2019	Inf : inférieur.
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure.	IP : Intervalle de Prédiction.
Creat : Créatininémie.	IP10 : IFN-inducible protein-10.
CRF : Case Report Form.	IV : Intraveineux.
CRP : C Reactive Protein.	K : kaliémie.
CSG : Coronavirus Study Group.	L : Low.
Ct : Cycle Threshold.	LDH : Lactate Déshydrogénase.
CXCL16 : C-X-C motif chemokine ligand 16.	Lympho : taux de lymphocytes.
CXCL17 : C-X-C motif chemokine ligand 17.	M : Protéine de la Membrane.
CXCL9 : C-X-C motif chemokine ligand 9.	MAVS : Mitochondrial Antiviral-Signaling Protein.
E : Protéine de l'enveloppe.	MCP1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1.
ECBB : Examen Cytobactériologique des Bronches.	MDA5 : Melanoma Differentiation-Associated Protein 5.
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines.	Me : Médiane.

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

Mic : Magnetic Induction Cycler.

MIP1A : Macrophage Inflammatory protein-1 Alpha.

Moy : Moyenne.

N : Protéine de la Nucléocapside.

N/L : Neutrophiles sur Lymphocytes.

Na : Natrémie.

Nb : Nombre.

Neutro : taux de neutrophiles.

NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B.

NICE : National Institute for Health and Care Excellence.

NK: Natural killer.

NR : Non Reporté.

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

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.

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1.

PaO₂ : Pression partielle d'oxygène.

PAS : pression artérielle systolique.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PCT : Procalcitonine.

PE : Pulmonary Embolism.

PH : Post-Hospitalisation.

PH+ : Post-Diagnostic positif.

PL : Phosphatase alcaline.

Plq : taux de plaquettes.

PP1a : Protein Phosphatase 1a.

PP1ab : Protein Phosphatase 1ab.

PRR : Pattern Recognition Receptor.

R0 : Taux de reproduction.

RAAS : Renin–Angiotensin–Aldosterone System.

RdRP : RNA-dependent RNA polymerase.

Réa : Réanimation.

Réf : Référence.

RIG-1 : Retinoic acid-Inducible Gene I.

RNL : ratio neutrophiles sur lymphocyte.

RPL : ratio plaquettes sur lymphocytes.

RR : Risque Relatif.

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.

S : Protéine de Spicule (Spike).

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

SD : Standard Deviation.

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë.

SG : Services Généraux.

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise.

SNC : Système Nerveux Central.

SPC : Syndrome Post-COVID.

SpO₂ : Saturation Pulsée en Oxygène.

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences.

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique.

Sup : supérieur.

TA : Tension Artérielle.

TCA : Temps de Céphaline Activée.

TCAm : Temps de Céphaline Activée du malade.

TCA_t : Temps de Céphaline Activée du témoin.

TCD4 : T Cluster of Differentiation 4.

TCD8 : T Cluster of differentiation 8.

TDM : Tomodensitométrie.

TGF- β : Transforming Growth Factor beta.

TH : T helper cell type 1.

TLR : Toll-Like Receptors.

TMPRSS : transmembrane protease Serine 2.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α .

TP : Temps de Prothrombine.

TRAF : TNF-Receptor-Associated Factors.

UI : Unité Internationale.

US : Ultra-Sensible.

VC : variants communs.

VI : Ventilation Invasive.

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine.

VNI : Ventilation Non Invasive.

VP : variants préoccupants.

VS : Vitesse de Sédimentation.

VTE : Venous Thromboembolism.

WHO : World Health Organization.

γ -GT : Gamma Glutamyl-Transférase.

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques de trois variants préoccupant du SARS-CoV-2.....	6
Tableau 2: incidences des principales complications de la COVID-19 reportées dans les méta-analyses.	19
Tableau 3 : résumé des caractéristiques des deux phénotypes pulmonaires liés à la COVID-19	21
Tableau 4 : Risque de décès, fréquence des comorbidités selon une étude de 20133 patients COVID-19 hospitalisés au Royaume-Uni et relation avec l'ACE2.....	25
Tableau 5 : Résumé des caractéristiques habituelles de la gravité de la COVID-19.....	26
Tableau 6 : définitions des cas suspects, probables et confirmés de COVID-19 selon l'OMS28	
Tableau 7 : fréquence des principaux symptômes retrouvés chez les patients COVID-19	28
Tableau 8 : incidence des anomalies des résultats du scanner thoracique chez les patients confirmés pour la COVID-19 par la RT-PCR.....	32
Tableau 9 : comparaison entre les caractéristiques des principales méthodes de diagnostic de la COVID-19	33
Tableau 10 : signification clinique des paramètres biologiques analysés dans le cadre de la COVID-19.....	34
Tableau 11 : moyenne et fréquence des anomalies biologiques chez les cas sévères de COVID-19, l'association à la sévérité clinique et les valeurs <i>cut-off</i> des paramètres biologiques reportés dans les méta-analyses.....	35
Tableau 12 : fréquences et valeurs des paramètres biologiques perturbés dans le COVID Long reportées dans la littérature en post-hospitalisation/post-diagnostic positif.....	37
Tableau 14 : tableau croisé entre la fréquence du groupe sanguin dans cette étude et dans l'Algérie et la fréquence du rhésus des patients COVID-19 dans cette étude	52
Tableau 15 : résumé des principaux résultats des signes vitaux des patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale.....	54
Tableau 16 : résultats biologiques des patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale	57
Tableau 17 : principales caractéristiques des surinfections bactériennes identifiées.....	65

Liste des figures

Figure 1 : structure et taxonomie du SARS-CoV-2	6
Figure 2 : le génome du SARS-CoV-2.....	6
Figure 3 : cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	8
Figure 4 : période de contagiosité de l'infection au SARS-CoV-2.....	10
Figure 5 : différence entre le taux de mortalité et le taux de létalité.....	11
Figure 6 : évolution du taux de létalité de la COVID-19 en Algérie et au monde en fonction du temps	11
Figure 7 : phases de la COVID-19	15
Figure 8 : mécanismes et manifestations des implications cardiovasculaires de la COVID-19	22
Figure 9 : Variation estimée au fil du temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes.....	30
Figure 10 : nouveaux cas quotidiens de COVID-19 enregistrés en Algérie au cours du temps	41
Figure 11 : diagramme en flux	48
Figure 12 : répartition des patients COVID-19 selon le sexe	49
Figure 13 : répartition des cas de COVID-19 en fonction des tranches d'âge.....	50
Figure 14 : répartition des patients COVID-19 en fonction de leur semaine d'hospitalisation.....	50
Figure 15 : chronologie des événements après le début des symptômes	51
Figure 16 : distribution de la fréquence des patients COVID-19 en fonction du nombre de comorbidités par patient	51
Figure 17 : fréquence des différentes comorbidités chez les patients COVID-19	52
Figure 18 : distribution de la nécessité de la ventilation non invasive à l'admission en fonction du groupe sanguin des patients COVID-19.....	53
Figure 19 : fréquence de différents symptômes chez les patients COVID-19 à l'admission à la réanimation médicale	54
Figure 20 : répartition des patients COVID-19 selon l'administration d'inotrope/vasopresseur à l'admission en réanimation médicale	55
Figure 21 : répartition des patients COVID-19 selon l'administration de l'oxygénothérapie à l'admission en réanimation médicale.....	55
Figure 22 : répartition des patients COVID-19 selon le traitement par la ventilation non invasive à l'admission en réanimation médicale.....	56
Figure 23 : distribution de la nécessité de la ventilation non invasive à l'admission en fonction du sexe des patients COVID-19	56
Figure 24 : répartition des patients COVID-19 selon le traitement par la ventilation invasive à l'admission en réanimation médicale.....	57
Figure 25 : carte thermique des corrélations de Spearman parmi les résultats du bilan biologique des patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale	59

Figure 26 : pourcentage des patients COVID-19 en fonction du degré d'atteinte critique.....	60
Figure 27 : distribution des patients COVID-19 en fonction du degré d'atteinte critique et de la présence ou l'absence de la dyspnée	61
Figure 28 : variation longitudinale du taux d'urée sanguine pour le groupe d'âge supérieur et le groupe d'âge inférieur durant les cinq premiers jours de séjour en réanimation médicale..	62
Figure 29 : variation longitudinale du taux d'urée sanguine chez les patients décédés et chez les patients survivants durant les quatre premiers jours de séjour en réanimation médicale...	62
Figure 30 : variation longitudinale du taux de la créatininémie chez les patients décédés et chez les patients survivants durant les quatre premiers jours de séjour en réanimation médicale	63
Figure 31 : variation longitudinale du taux de lymphocyte chez les patients du groupe d'âge supérieur et chez les patients du groupe d'âge inférieur durant les sept premiers jours de séjour en réanimation médicale.....	64
Figure 32 : distribution de la fréquence des patients COVID-19 en fonction du nombre de complications par patient	64
Figure 33 : fréquence de différentes complications chez les patients COVID-19.....	65
Figure 34 : fréquence d'utilisation des différents traitements à l'admission en réanimation médicale	66
Figure 35 : répartition des patients COVID-19 en survivant et décédé	67
Figure 36 : courbe de survie des patients COVID-19 admis en réanimation médicale	67
Figure 37 : courbe de survie des patients du groupe d'âge supérieur et des patients du groupe d'âge inférieur admis en réanimation médicale	68

Introduction générale et problématique

Au 27 août 2021, un nombre de 215 615 136 cas d'infection par le *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) et un nombre de 4 491 261 décès ont été signalés dans le monde [1]. La COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) représente un défi pour les systèmes de santé en Afrique, notamment en Algérie [2]. En effet, au 15 avril 2020 l'Algérie avait enregistré le taux de létalité le plus élevé au monde [3].

Les patients les plus sévèrement touchés par la COVID-19 sont les plus susceptibles d'être admis en réanimation médicale [4]. En outre, depuis l'émergence de ce virus, un fardeau sans précédent s'est imposé aux services de réanimation médicale du monde entier, entraînant souvent l'extension de la capacité du service afin d'alléger sa surcharge [5]. Par ailleurs, le taux de mortalité en réanimation médicale est élevé [6].

Bien que les connaissances scientifiques sur cette maladie augmentent quotidiennement, des données assez limitées sont disponibles sur les caractéristiques des patients admis en réanimation médicale, particulièrement en Algérie. En effet, tandis que caractéristiques cliniques des patients COVID-19 hospitalisés en Algérie ont déjà été décrit [7], aux meilleurs de nos connaissances, à ce jour, il n'y a aucune étude algérienne se focalisant sur la description du profil des patients COVID-19 admis en réanimation médicale.

De par l'importance de la réanimation médicale pour gérer la pandémie et du taux de mortalité élevé qui règne dans ce service sanitaire [4], nous avons mené une étude observationnelle rétrospective au service de réanimation médicale du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou, recouvrant une période d'environ un mois de part et d'autre du pic de la 2^e vague d'épidémie de COVID-19 en Algérie [8]. Notre étude vise à décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients COVID-19 admis à ce service afin d'acquérir une meilleure compréhension sur la sévérité de cette maladie et de pouvoir optimiser leur prise en charge. Par ailleurs, nous espérons que ce travail puisse encourager les autres services de réanimation médicale à travers le pays afin de partager leur expérience ; cela est primordial pour la planification des futures vagues d'épidémies de COVID-19 et l'amélioration de la prise de décision clinique.

Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives des patients COVID-19 admis en réanimation médicale au CHU de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed entre le 1^{er} novembre 2020 et le 31 décembre 2020 en comparant nos résultats avec les données de la littérature et de suggérer des mesures permettant de contribuer à optimiser la pratique clinique.

L'objectif secondaire était d'améliorer la compréhension générale de l'impact et de la sévérité de la COVID-19.

**REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

CHAPITRE I :
SARS-CoV-2

1 Origine du SARS-CoV-2

Les réservoirs naturels et hôtes intermédiaires du SARS-CoV-2 demeurent toujours des sujets à controverse, et le saut animal-humain n'est toujours pas clair.

Il a été suggéré que la chauve-souris serait à l'origine du SARS-CoV-2 qui se serait propagé à l'homme après mutation chez des hôtes intermédiaires. L'hypothèse de la chauve-souris comme origine est née du fait que le coronavirus qui ressemble le plus au SARS-CoV-2 soit le coronavirus RaTG13 de la chauve-souris *Rhinolophus affinis* dans la province de Yunnan en Chine, avec 96,2% d'ARN identiques. Cependant, des coronavirus du pangolin (PCoV) ont également été retrouvés dans des pangolins malais (*Manis javanica*) dans les provinces du Guangxi et du Guangdong en Chine présentant une similitude d'ARN avec le SARS-CoV-2 allant de 85.5% à 92.4%.

L'affinité de la liaison du PCoV au récepteur ACE2 humain ainsi que son efficacité de pénétration sont comparables à celles du SARS-CoV-2, tandis que celles du RaTG13 sont plus faibles suggérant ainsi le pangolin comme origine plus probable que la chauve-souris [9].

2 Taxonomie, classification et structure

Initialement nommé 2019-nCoV pour 2019 *novel coronavirus*, le groupe d'étude des *Coronaviridae* (CSG) du comité international de taxonomie virale (ICTV) lui attribue le nom de SARS-CoV-2 pour *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* [10].

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 Spike S responsable de l'entrée du virus dans la cellule après fixation sur le récepteur ACE2 est composée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison à l'ACE2 et S2 responsable de la fusion avec la membrane cellulaire [11].

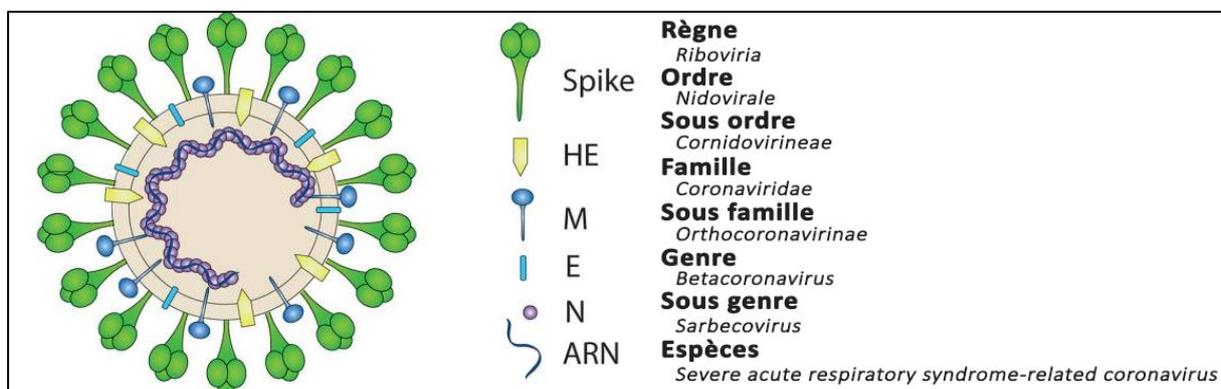


Figure 1 : structure et taxonomie du SARS-CoV-2 (adapté de [10,12]). ARN, acide ribonucléique ; E, protéine d'enveloppe ; HE, hémagglutinine ; M, protéine de membrane ; N, protéine de nucléocapside ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; *Spike*, spicule

3 Génome du SARS-CoV-2

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) [13].

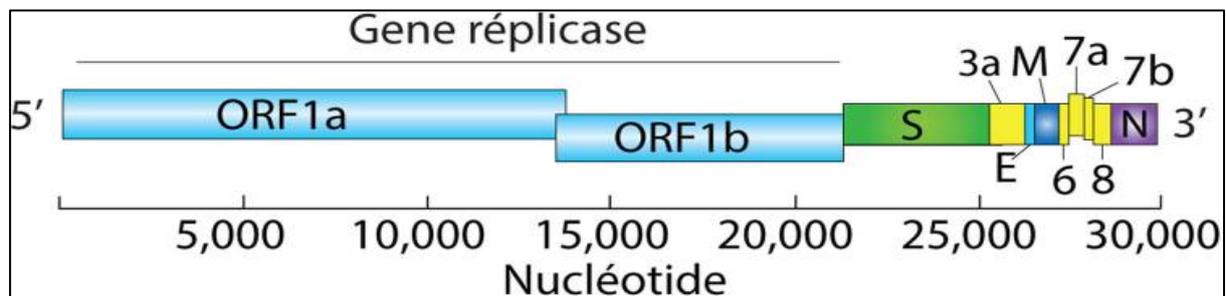


Figure 2 : le génome du SARS-CoV-2. ORF, *open reading frame* ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [12]

4 Principaux variants du SARS-CoV-2

Les virus évoluent naturellement au fil du temps par des mutations engendrant des variants. Un variant est un sous-type de virus dont le matériel génétique varie par rapport au virus de référence par une ou plusieurs mutations et ce dernier constitue une nouvelle souche lorsque ces mutations entraînent des variations sur le plan phénotypique.

Les variants du SARS-CoV-2 proviennent donc de la souche de référence (Wuhan-Hu-1) isolée en Chine en décembre 2019 [14,15].

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.

Tandis qu'il n'existe actuellement aucun variant du SARS-CoV-2 atteignant le niveau du haut risque, plusieurs variants d'intérêt ou préoccupants ont été identifiés [16]. Le tableau 1 présente quelques exemples de variants préoccupants avec leurs caractéristiques.

Tableau 1 : caractéristiques de trois variants préoccupant du SARS-CoV-2

Variants préoccupants	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.167.2
Dénomination selon l'OMS	Alpha	Bêta	Gamma	Delta
Pays d'apparition	Royaume-Uni	Afrique du Sud	Brésil	Inde
Date d'identification	Septembre 2020	Octobre 2020	Janvier 2021	Octobre 2020
Transmission supérieure à celle des VC/VP	1,4 à 1,9 fois (VC)	1,5 fois (VC)	1,4 à 2,6 fois (VC)	1,4 à 1.6 fois (variant alpha)
Virulence supérieure à celle des VC/VP	1,1 à 1,7 fois (VC)	NR	1,1 à 1,8 fois (VC)	1,5 à 2,2 fois (variant alpha)
Détection par le test PCR de dépistage	Oui	Oui	Oui	Oui

NR, non reporté ; OMS, organisation mondiale de la santé ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; VC, variants communs ; VP, variants préoccupants [15,17–20]

5 Cycle de réplication

Tout d'abord, le virus se fixe avec une grande affinité à son récepteur cellulaire ACE2 grâce à sa protéine S [21], l'ACE2 correspond à une métalloprotéase qui dégrade l'angiotensine II et angiotensine 1-7 [11]. La sous unité S1 de la protéine S se fixe sur le récepteur ACE2 puis l'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de la cellule hôte grâce à la sous-unité S2. Cette fusion requiert la protéolyse de la sous-unité S en S1 et S2 par la protéase membranaire TMPRSS2 (*transmembrane protease Serine 2*) [22].

Après la fixation et la fusion, le génome viral est largué dans le cytosol où il y aura la traduction du gène réplicase (ORF1a/ORF1b) en protéines impliquées dans la transcription et la réplication virale (protéases et ARN polymérase ARN dépendant (RdRP)). Ces dernières permettent la reproduction de l'ARN viral ainsi que la synthèse des protéines structurales des nouveaux virions à partir de brins d'ARN anti-sens (ARN sous-génomiques) transcrits.

Enfin, des capsomères sont formés par les protéines N et s'assemblent avec les ARN répliqués pour former des nucléocapsides qui seront ensuite enveloppées par les protéines E conduisant au bourgeonnement des nouvelles particules virales (voir figure 3) [11].

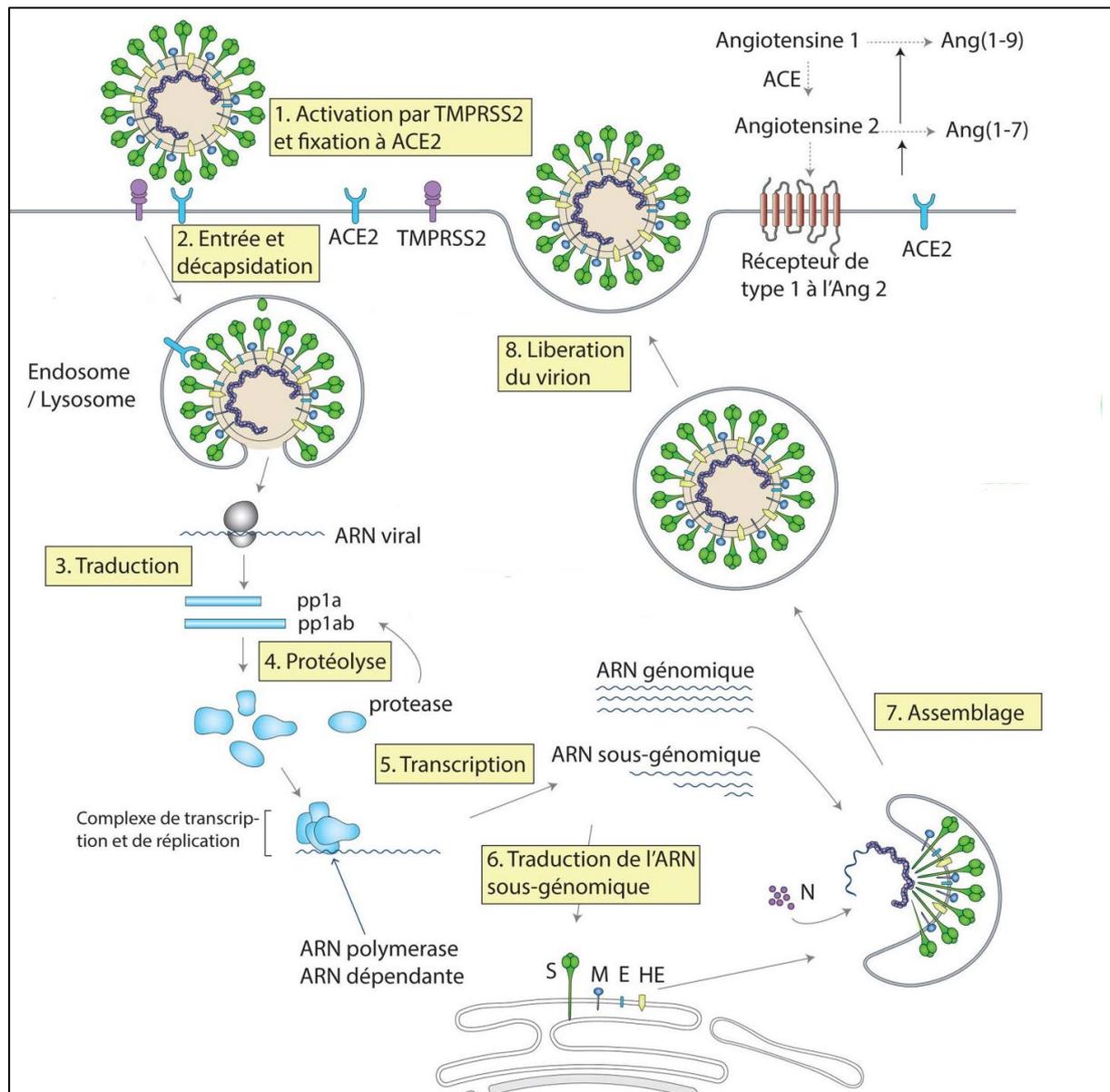


Figure 3 : cycle de réplication du SARS-CoV-2 (adapté de [12]). ACE2, *Angiotensin-Converting Enzyme 2* ; ARN, acide ribonucléique ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; TMPRSS2, *transmembrane protease serine 2*

6 Caractéristiques épidémiologiques

6.1 Voies de transmission

6.1.1 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 [23].

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 [24].

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 [25].

6.1.2 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 [26]. 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 [27].

6.1.3 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 [28]. 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 [29,30].

6.1.4 Transmission mère enfant

Il existe de plus en plus de suspicion sur la propagation verticale du SARS-CoV-2. En effet, plusieurs études ont reporté cette possible transmission transplacentaire [31]. Cependant, des preuves virologiques directs n'existent pas encore [32]. Dans le cas où ce mode de transmission sera confirmé par de prochaines études, le taux de transmission demeurent assez faible, notamment pendant le 3^e trimestre de la grossesse [33,34].

6.1.5 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 [25].

6.2 Période d'incubation

La période d'incubation est le temps qui s'écoule entre l'exposition à l'agent infectieux et l'apparition des symptômes. Des estimations fiables de la période d'incubation sont importantes pour la prise de décisions concernant le contrôle des maladies infectieuses dans les populations humaines [35]. L'Organisation Mondiale de la Santé et *Centers for Disease Control and*

Prevention aux États-Unis ont suggéré que la période d'incubation varie entre 2 jours et 14 jours, la moyenne étant estimée à 5.68 jours [36].

6.3 Période de contagiosité

Savoir quand une personne infectée peut propager le SARS-CoV-2 est aussi important que la façon dont le virus se propage. En se basant sur la durée de l'excrétion de l'ARN viral du SARS-CoV-2 et l'isolement du virus viable, 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 4) [25]. 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 [25].

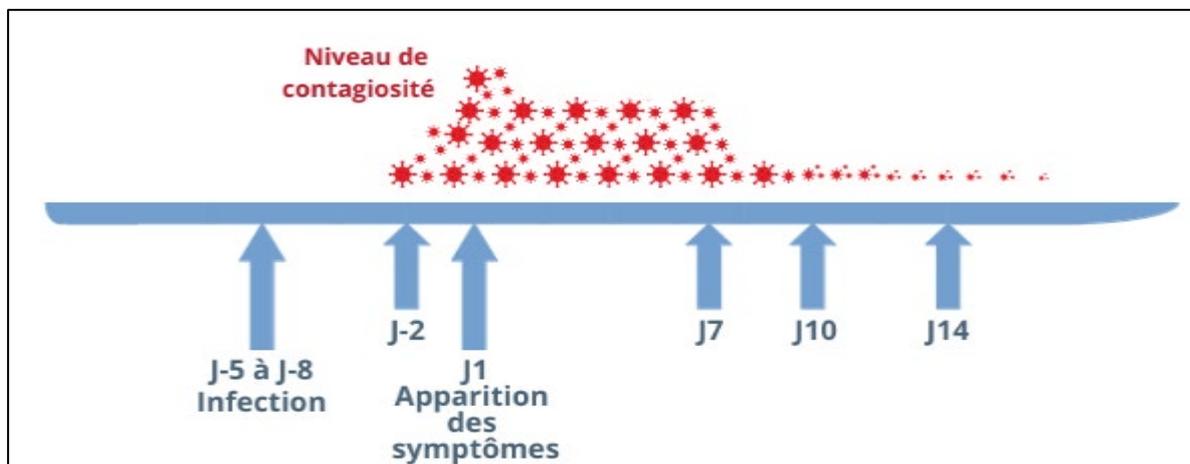


Figure 4 : période de contagiosité de l'infection au SARS-CoV-2. SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [37]

6.4 Taux de reproduction R0

Il s'agit du nombre moyen de nouveaux malades causés par une personne infectée dans une population sans immunité. Il permet d'estimer le niveau de transmission du virus au sein d'une population. Le taux de reproduction a été estimé à 3.32 [38]. Le SARS-CoV-2 étant très contagieux parmi les populations sensibles, l'estimation du nombre de reproduction de base R0 est essentielle pour la mise en œuvre des mesures préventives.

6.5 Caractéristiques démographiques de la population atteinte

6.5.1 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 [39]. Cette différence est illustrée dans la figure 5 [40].



Figure 5 : différence entre le taux de mortalité et le taux de létalité [40]

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) [41].

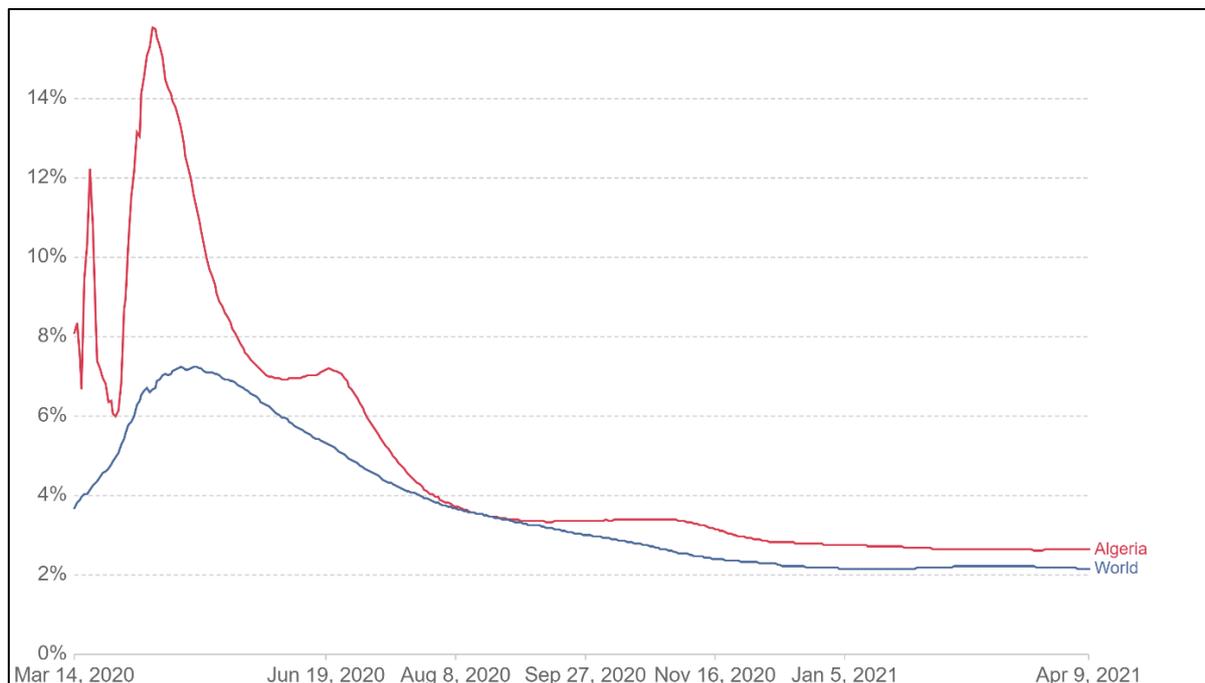


Figure 6 : évolution du taux de létalité de la COVID-19 en Algérie et au monde en fonction du temps. COVID-19, coronavirus disease 2019 [41]

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 [3]. 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 [42]. Par ailleurs, la détection des cas d'infection est plus sujette à être biaisée que la détection de décès [43].

Le taux de létalité reste, néanmoins, un bon indicateur de mesure de la qualité d'un système de santé [44].

6.5.2 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 [45,46]. En outre, il a été admis que le sexe masculin constituait un facteur de risque de mortalité [47]. Cela peut être lié à des facteurs génétiques et hormonaux (voir 2.3 du chapitre II) [48], ainsi qu'au plus faible taux d'ACE2 circulant chez les hommes par rapport aux femmes [47].

6.5.3 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 [49].

Des études précédentes ont montré que les enfants constituaient la population la moins symptomatique avec un très faible risque de décès contrairement aux adultes [49,50]. 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) [51].

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 [52,53].

CHAPITRE II :
COVID-19

1 Définition de la COVID-19

La dénomination « COVID-19 » découle de l'expression anglaise *Corona Virus Disease-2019* (maladie à coronavirus-2019) qui a subi quatre apocopes : corona = co-, virus = vi-, et disease = d, 2019 = 19, formant deux syllabes CO-VID, 2019 correspondant à l'année d'apparition de la maladie [54].

Il s'agit d'une nouvelle maladie infectieuse respiratoire d'origine zoonotique causée par le coronavirus SARS-CoV-2.

En Algérie, la COVID-19 est une maladie à déclaration obligatoire [55].

2 La physiopathologie de la COVID-19

La compréhension de la physiopathologie est primordiale pour proposer des traitements efficaces [56]. 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 [56].

- 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 [57]. 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 [58–61].
- 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 autoentretenu. Cela s'aggrave par ce qu'on appelle « l'orage cytokinique » responsable d'une défaillance multiviscérale [62].

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 [60,63].

2.1 Phases de la COVID-19

La COVID-19 semble passer par trois phases successivement plus sévères (voir figure 7) [64].

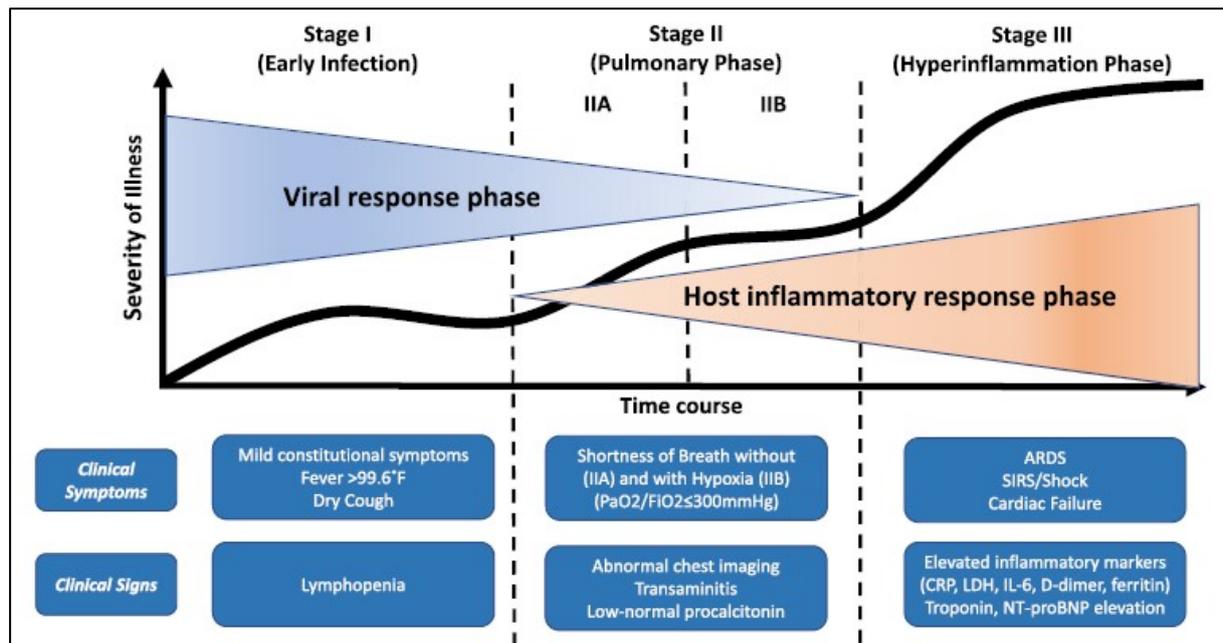


Figure 7 : phases de la COVID-19 (adapté à partir de Siddiqi et Mehra [64]). La première phase (infection précoce) s'étale à partir de la contraction du virus jusqu'à quelques jours après l'apparition des symptômes [64]. Elle dure de 7 à 10 jours et est dominée par la reproduction importante du virus dans les voies aériennes supérieures et inférieures avec une symptomatologie majoritairement virale (fièvre et toux) [65]. La deuxième phase (atteinte pulmonaire) est caractérisée par le début d'une inflammation et l'installation d'une pneumonie virale sans hypoxie (IIA), puis avec hypoxie (IIB) suite à une dyspnée. La troisième et dernière phase est appelée hyperinflammation. Elle est marquée par un syndrome de réponse inflammatoire systémique avec un risque accru de développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et de survenue d'épisodes thromboemboliques suite à une hypercoagulabilité du sang [64,65]. Abréviations : ARDS, *acute respiratory distress syndrome* ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; CRP, *C reactive protein* ; FiO₂, *Fraction of inspired oxygen* ; SIRS, *systemic inflammatory response syndrome* ; IL-6, *interleukin 6* ; LDH, *lactate dehydrogenase* ; NT-proBNP, *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* ; PaO₂, *partial pressure of oxygen*

2.2 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 [66]. Autrement dit, le système immunitaire représente une arme à double tranchant pour l'organisme dans la lutte contre la COVID-19.

2.2.1 Réponse immunitaire antivirale

Pendant la première phase de la maladie (5 à 7 jours après la contamination), le virus est confronté à l'immunité innée qui tente de le cerner et de limiter sa dissémination avant l'arrivée de la réponse immunitaire adaptative. Tout d'abord, en se répliquant à l'intérieur des cellules hôtes, le virus est reconnu grâce aux récepteurs PRR (*Pattern Recognition Receptor*) intracellulaires de type Toll-like (TLR) 3, 7, 8, le RIG-1 (gène inductible par l'acide rétinolique-1) et le MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*). Cette reconnaissance induit la production de l'IFN-1 (interféron de type 1) par les cellules alvéolaires infectées et les cellules dendritiques plasmacytoïdes. L'IFN-1 est une cytokine pro-inflammatoire innée jouant

un rôle prépondérant dans la clairance virale par sa capacité à reprogrammer les cellules en un état « antiviral » [66–68]. Simultanément, des chimiokines servant au recrutement de certains leucocytes et des cytokines pro-inflammatoires sont produites et agissent comme une seconde couche de la réponse antivirale [63].

Autour du 7^e jour après le début de l'infection, l'orchestre de la réponse immunitaire est représenté principalement par les cellules de l'immunité adaptative. La réponse immunitaire de type TH1 médiée par les lymphocytes TCD8 cytotoxiques spécifiques des protéines virales notamment les protéines spike, constitue l'arme cruciale de l'organisme dans la défense contre le SARS-CoV-2. Leur rôle est de détruire toutes les cellules infectées. Les lymphocytes B activés participent par la production des anticorps neutralisants dirigés contre la protéine spike. Quant aux lymphocytes TCD4, leur rôle modulateur de la réponse immunitaire est assuré par la sécrétion des cytokines [66,69].

Suite à la guérison, le système immunitaire prévient la rechute principalement en maintenant un taux sanguin d'anticorps neutralisants [68,69]. En outre, le plasma comportant des anticorps neutralisants des patients en convalescence a été testé et a donné des résultats prometteurs [70]. Néanmoins, des cas de réinfection parfois même plus sévère peuvent exister [71].

2.2.2 Réponse inadaptée et défaillances du système immunitaire

2.2.2.1 Échappement à l'immunité innée

L'activation du système immunitaire inné et adaptatif doit mener à l'élimination du virus et la guérison. Cependant, le SARS-CoV-2 est doté de mécanismes échappatoires lui permettant de se proliférer sans pour autant déclencher une réponse immunitaire innée antivirale efficace. À cet effet, le SARS-CoV-2 provoque :

- Une altération de l'ubiquitination des récepteurs d'ARN viral (RIG-1 et MDA5) ;
- Une inhibition de la signalisation induite par les récepteurs intracellulaires de la reconnaissance virale en bloquant la protéine mitochondriale MAVS (*Mitochondrial antiviral-signaling protein*) et le facteur associé aux récepteurs de facteur de nécrose tumorale (TRAF) [67] ;
- Une infiltration de la mitochondrie par l'ARN viral entraînant le dysfonctionnement de la mitochondrie et la réplication virale [60] ;
- Une activation du NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) induisant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [72].

Ce dysfonctionnement de la machinerie cellulaire aboutit à une faible production d'IFN-1 ce qui laisse sous-entendre une faible réponse immunitaire antivirale. En parallèle, les différentes chimiokines et cytokines pro-inflammatoires se retrouvent augmentées. Cela est responsable du recrutement intense des cellules monocytes / macrophages, lymphocytes T et NK et polynucléaires neutrophiles vers les tissus enflammés ainsi que leurs activations résultant en

une hyperinflammation et dans les cas sévères, à la « tempête cytokinique » et des dégâts irréversibles [63,66,68]. De plus, le SARS-CoV-2 est capable d'induire la prolifération dangereuse des macrophages nommée Lymphohistiocytose hémophagocytaire [73].

Une autre défaillance exploitée par le SARS-CoV-2 est reliée à l'expression du récepteur ACE2 par certaines cellules de l'immunité telles que les macrophages. Il s'est avéré que le SARS-CoV-2 peut infecter ces cellules sans pour autant se répliquer. Ces cellules lui servent, par conséquent, de « cheval de Troie » en le véhiculant à des régions parfois inédites telles que le cerveau [59,74].

2.2.2.2 Échappement à l'immunité adaptative

Une récente étude a indiqué qu'en plus de l'échappement à l'immunité innée, le coronavirus est aussi capable d'échapper « partiellement » à l'immunité adaptative en induisant l'apoptose des lymphocytes T [75]. Par ailleurs, les lymphocytes peuvent être déplétés en réponse à l'exposition aux facteurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules saines de l'immunité innée [67].

Au cours de la COVID-19, d'une part, des anticorps neutralisants et efficaces sont synthétisés et d'autre part, selon la littérature, un excès de ces anticorps neutralisants semble être corrélé à la mortalité [76]. Cela s'explique par la facilitation de l'infection induite par les anticorps (*Antibody-dependant enhancement* ou ADE) permettant au virus d'élargir son tropisme en infectant des phagocytes sans recourir au récepteur ACE2. Cela est possible par la double liaison des anticorps aux particules virales d'un côté, et aux phagocytes par le récepteur gamma Fc de l'autre côté [77].

2.2.2.3 Particularités de la réponse immunitaire dans les cas sévères

L'échec de la réponse immunitaire antivirale devant la COVID-19 est à l'origine des mécanismes d'amplification de l'inflammation [78]. En outre, il a été observé une dégradation soudaine de l'état de certains patients vers le 10^e jour de l'infection [62,67]. 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 [78]. Néanmoins, le rôle de l'IL-6 semble dominant [66].

L'orage cytokinique constitue probablement la principale cause de mortalité [67]. Par ailleurs, il a été incriminé dans la coagulopathie observée au cours de la COVID-19 [68].

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 [78,79].

2.2.3 Auto-immunité pendant la COVID-19

Le SARS-CoV-2 est non seulement capable de détourner le système immunitaire à son profit, mais aussi, selon les nouvelles données de la littérature [80], d'induire une auto-immunité et/ou d'aggraver les maladies auto-immunes préexistantes. Les auto-anticorps observés sont autant spécifiques d'organes que systémiques à l'exemple des anti-phospholipides [81,82]. Le syndrome de Guillain-Barré est l'une des maladies auto-immunes pouvant être déclenchées par le SARS-CoV-2 [80].

Par ailleurs, selon une étude, près de 10% (101/987) des cas sévères ont développés des auto-anticorps anti IFN-1. Parmi eux, 94% (95/101) étaient des hommes [83]. Cela suggère que la génétique joue un rôle primordial dans la COVID-19.

2.3 Part de la génétique dans la COVID-19

En dépit de la corrélation de la sévérité de la COVID-19 avec l'âge (voir 6.5.3 du chapitre I), certains patients jeunes présentent des formes sévères et d'autres patients âgés sont réfractaires à la maladie [66,68]. La génétique semble être la clé de ce mystère. En effet, il a été trouvé :

- Que les sujets ayant un groupe sanguin A ont 1.33 fois plus de risque de contracter la maladie et 1.25 fois plus de risque de mortalité. Le rhésus positif augmente aussi la susceptibilité de contracter la maladie par 1.22 fois. Par contre, les sujets ayant un groupe sanguin O en ont 1.29 fois moins de risque [84]. En effet, l'anticorps anti-A est capable d'inhiber l'interaction de la protéine S avec le récepteur ACE2 [85] ;
- Que les sujets ayant l'HLA-B*46:01 peuvent être plus vulnérables à la COVID-19, tandis que ceux ayant l'HLA-B*15:03 peuvent en être plus protégés [86] ;
- Que les sujets mâles portant la variante délétère du gène TLR7 lié à l'X possèdent une déficience dans l'IFN de type 1 et sont plus sujettes aux formes critiques de COVID-19. En effet, cette variante liée à l'X est récessive, ce qui fait que les femmes sont plus protégées par rapport aux hommes [87].

D'autres études sont requises pour mieux cerner cette problématique et émettre des recommandations notamment par rapport aux priorités dans la vaccination.

2.4 Coagulopathie et thromboses

Certes des événements fréquents liés à une hypercoagulabilité du sang ont été reportés (voir 2.5 du chapitre II). 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 [78], malgré que l'infection des cellules endothéliales vasculaires par le virus ait été déjà prouvée [88].

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 [62,78] ;
- Multiplication du virus dans les cellules endothéliales entraînant une endothélite [89] ;
- Agression de l'endothélium par les facteurs du complément [90] ;
- Hyperperméabilité vasculaire provoquant l'activation de la coagulation [91] ;
- 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 [60,62,92] ;
- 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 [91,93] ;
- Fréquence relativement élevée des anticorps anti-phospholipides et lupus anticoagulants dans le cas de la COVID-19 [82,94].

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 [60,95,96].

2.5 Mécanismes de la défaillance et des complications multiviscérales

Le récepteur ACE2 possède un rôle central dans la physiopathologie de la COVID-19 [62]. Cependant, bien qu'il détermine, en l'occurrence, le tropisme du SARS-CoV-2, l'atteinte des organes n'est pas strictement corrélée à sa distribution anatomique [60]. Les principales complications reportées sont, en effet, d'ordre respiratoire et cardiovasculaire (voir tableau 2).

Tableau 2: incidences des principales complications de la COVID-19 reportées dans les méta-analyses.

Système / organe	Complications	Incidence % (95% IC / IP)			Réf
		Cas hospitalisés	Cas en réa / sévères	Cas en SG / non sévères	
Atteintes du système respiratoire	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	23% (19-27%)	60.8%	NR	[97,98]
	Lésions respiratoires aiguës	34% (10-57%)	NR	NR	[97]
	Embolie pulmonaire ^a	15% (10-20%)	19% (6-47%)	4% (0-100%)	[99,100]
	Insuffisance cardiaque	19.07% (15.38-23.04%)	NR	NR	[101]

Atteintes cardiaques	Lésions cardiaques	24.4% (542/2224 cas)	NR	NR	[102]
	Lésions myocardiques	NR	44% (16-74%) ^b 24% (15-34%) ^c	5% (1-12%)	[103]
	Lésion cardiaque aiguë	5.8% (0.7-10.8%) 15% (11-20%)	37.1%	NR	[98,103,104]
	Arrêt cardiaque	3.44% (3.08-3.82%)	NR	NR	[101]
	Arythmie cardiaque	19% (9-28%)	48% (38-57%)	6% (1-12%)	[105]
Atteintes vasculaires et circulatoires	Thrombose veineuse profonde	27% (19-36%)	7% (0-69%)	7% (1-49%)	[99,100]
	Thrombo-embolie veineuse	21% (15-27%)	24% (5-66%)	9% (0-94%)	[99,100]
	Coagulation intravasculaire disséminée	6.2% (2.6-9.9%) 4.3% (1.7-10.4%)	NR	NR	[96,106]
	Coagulopathie induite par le sepsis	16.2% (9.3-26.8%)	NR	NR	[106]
	État de choc	4.7% (0.9-8.6%)	32.0%	NR	[98,104]
Atteintes rénales	Lésions rénales aiguës	4.5% (3.0-6.0%)	2.8% (1.4-4.2%) ^c 36.4% (14.6-58.3%) ^d	1.3% (0.2-2.4%)	[107]
	Troubles électrolytiques ^e	12.5% (10.1-15.0%)	NR	NR	[108]
Atteintes hépatiques	Lésions hépatiques	19.5% (14.3-26.1%)	NR	NR	[109]
	Lésions hépatiques aiguës	19% (10-27%)	NR	NR	[97]
Atteintes du système nerveux	Complications du SNC	6.27% (3.32-9.98%)	NR	NR	[110]
	Encéphalopathie	3/6335 cas 9.14% (2.20-19.81%) 9.4% (2.8-26.6%)	NR	NR	[110-112]
	Encéphalite	1/6335 cas	NR	NR	[111]
	Syndrome de Guillain-Barré	1/6335 cas	NR	NR	[111]
	Syndrome de Miller-Fisher	2/6335 cas	NR	NR	[111]
	Paralysie du nerf oculomoteur	1/6335 cas	NR	NR	[111]
	Anosmie isolée d'apparition soudaine	1/6335 cas	NR	NR	[111]
	Maladies neurovasculaires ^a	1.4% (1.0-1.9%)	NR	NR	[113]
	Maladies neurovasculaires aiguës ^a	2.59% (1.31-4.25%) ≈ 2.5% (1-6.1%)	NR	NR	[110,112]
	Accident vasculaire cérébral ischémique ^a	1.22% 1.2% (54/4466)	NR	NR	[113,114]
Accident vasculaire cérébral hémorragique ^a	0.16%	NR	NR	[113]	

COVID-19, *coronavirus disease 2019*; IC, intervalle de confiance; IP, intervalle de prédiction; NR, non reporté; Réa, réanimation; Réf, référence; SG, services généraux; SNC, système nerveux central

a, atteintes d'origine vasculaire; b, cas décédés; c, cas sévères; d, cas critiques; e, exemple de l'hyperkaliémie

2.5.1 Tropisme au système respiratoire

Le SDRA constitue la principale cause de mortalité des patients COVID-19 [91] et la pneumonie à COVID-19 associant l'hypoxémie, représente la plus fréquente manifestation

[60,115]. Cela implique que les voies aériennes inférieures en l'occurrence les poumons constituent le principal tropisme du SARS-CoV-2 [60,116]. Tandis que les récepteurs ACE2 solubles inhibent l'infection par le virus, les récepteurs ACE2 fixés sur les pneumocytes de type 2 conditionnent l'infection de ces cellules par le virus et représentent, comme décrits précédemment, la porte d'entrée du virus à l'organisme (voir 2 du chapitre II) [88]. En outre, les dégâts causés par le SARS-CoV-2 sont principalement centrés sur l'alvéole – l'unité fonctionnelle des poumons. L'atteinte concerne les deux composantes de l'alvéole :

- Atteinte de l'épithélium alvéolaire : apoptose des pneumocytes suite à l'action directe du virus ou indirectement via les cytokines pro-inflammatoires [60].
- Atteinte de l'intégrité vasculaire : la microcirculation alvéolaire est perturbée suite à l'endothélite provoquée par le virus. Cela aboutit à l'hyperperméabilité vasculaire à l'origine des fuites liquidiennes et à l'hypercoagulabilité à l'origine de la formation des microthrombi qui ont été observées dans 38% des cas [60,61].

Chronologiquement, l'aggravation de la fonction respiratoire passe par deux phénotypes – le phénotype L puis le phénotype H (voir tableau 3) [56].

Tableau 3 : résumé des caractéristiques des deux phénotypes pulmonaires liés à la COVID-19

Phénotype L	Phénotype H
Faible élastance ^a	Élastance élevée
Faible rapport ventilation-perfusion	<i>Shunt</i> pulmonaire droit à gauche
Faible poids pulmonaire	Poids pulmonaire élevé
Faible recrutement pulmonaire ^b	Recrutement pulmonaire élevé

COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; H, *high* ; L, *low*

a, élastance : est la résistance à l'augmentation du volume du poumon. C'est l'inverse de la compliance pulmonaire ; b, recrutement pulmonaire : capacité à augmenter le volume du gaz pénétrant dans les zones pulmonaires peu ou pas aérées [56]

Au cours des premiers jours de l'infection, les patients se présentent par le phénotype L qui se caractérise par une fonction respiratoire globalement conservée. Cependant, aux environs du 10^e jour depuis l'infection, approximativement 20% des patients retrouvent leurs états soudainement aggravés en marquant le passage au phénotype H (voir 2.2.2.3 du chapitre II) [56,117]. Les principaux mécanismes responsables de cette transition sont représentés par :

- Génération d'un œdème pulmonaire à la suite de l'action synergique de la pression intrathoracique négative et de l'hyperperméabilité vasculaire qui peut être due à la perturbation du système rénine angiotensine aldostérone et à fortiori, l'orage cytokinique. En conséquence de cet œdème, le poids des poumons augmente alors que la compliance et le recrutement pulmonaire diminuent, ce qui provoque la dyspnée. Une atelectasie dépendante est aussi observée [56,91,118].
- Recrutement des cellules de l'immunité se caractérisant par une prédominance des lymphocytes TCD4⁺ et TCD8⁺ et une nétose excessives par les neutrophiles provoquant directement la formation des thrombus [60,62].
- Dommages alvéolaires diffus observés dans 92% des patients [61].

L'aboutissement de ces mécanismes aigus est l'altération profonde de l'hématose entraînant ainsi une hypoxémie sévère – la principale complication de la COVID-19 [56,60]. Par ailleurs, si l'issue de cette atteinte pulmonaire aiguë n'est pas fatale, l'inflammation chronique notamment l'*upregulation* du TGF- β peut entraîner la fibrose et une altération chronique du fonctionnement des poumons [60].

2.5.2 Tropisme au système cardiovasculaire

Outre les poumons, l'expression du récepteur ACE2 est aussi particulièrement abondante dans le cœur et les vaisseaux sanguins de grand ou de faible calibre [92,119]. Cela est corrélé avec une attaque virale directe occasionnée par le SARS-CoV-2 sur le cœur provoquant une myocardite et sur les vaisseaux sanguins provoquant une endothélite systémique [88,91,115]. Sur le plan cardiaque, des manifestations diversifiées ont été reportées (voir tableau 2). Cela suggère bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents soient complexes.

En général, les maladies vasculaires liées à la COVID-19 résultent de la perturbation des phénomènes de l'hémostase (voir 2.4 du chapitre II). Par contre, cela n'est pas aliénable quant à l'explication de certaines manifestations cardiaques telles que l'arythmie. Toutefois, certains mécanismes semblent récurrents dans plusieurs manifestations cardiaques (voir figure 8).

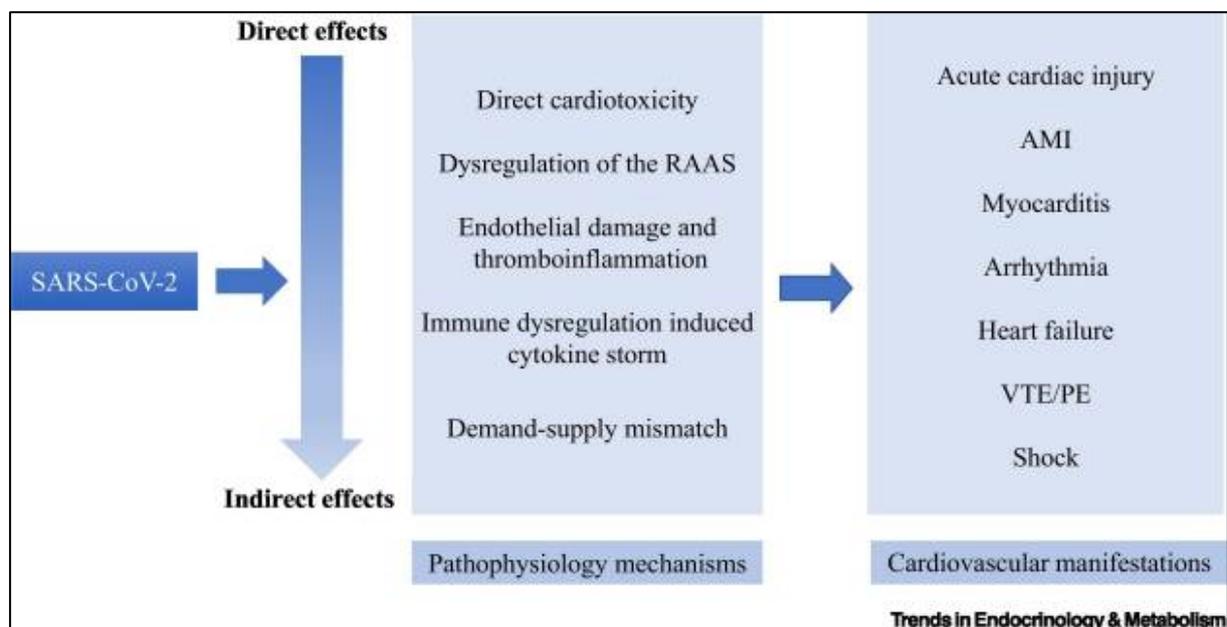


Figure 8 : mécanismes et manifestations des implications cardiovasculaires de la COVID-19. L'action directe du virus, la dysrégulation du système rénine angiotensine aldostérone et du système immunitaire, l'hypoxie cardiaque et l'atteinte micro/macro vasculaire sont des éléments explicateurs des manifestations cardiovasculaires. AMI, *acute myocardial infarction* ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; PE, *pulmonary embolism* ; RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system* ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; VTE, *venous thromboembolism* [115]

Tandis que l'atteinte du myocarde est dominée par les dommages directs infligés par le virus, d'autres manifestations telles que l'arythmie sont plus susceptibles aux mécanismes indirects notamment les troubles électrolytiques, ou encore aux effets indésirables des traitements durant l'hospitalisation [120].

2.5.3 Autres tropismes du SARS-Cov-2

En dehors des dégâts respiratoires et cardiovasculaires, le SARS-CoV-2 atteint aussi plusieurs autres organes d'une manière directe par le *homing* viral vers ces organes ou indirect via le choc cytokinique. Toutefois les atteintes décrites restent généralement non spécifiques. On cite notamment des manifestations cutanées, gastro-intestinales et oculaires dont nous n'allons pas détailler la physiopathologie dans le cadre de ce mémoire [58,59,121].

2.5.3.1 Tropisme au système nerveux

Des symptômes tels que l'anosmie, l'agueusie, le mal de tête et le délire [74,122], et des complications telles que les crises épileptiques, la méningoencéphalite et le syndrome de Guillain-Barré ont été signalées et associées à la COVID-19 [123–125]. Sur cette base, le neurotropisme du SARS-CoV-2 a été définitivement confirmé [74].

Le récepteur du SARS-CoV-2 est largement exprimé dans le système nerveux, notamment par les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes [60], mais cela ne suffit pas pour expliquer l'infection cérébrale. En effet, plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer la pénétration du virus jusqu'au SNC :

- Infection du neuroépithélium olfactif et traversée directe de la lame criblée de l'ethmoïde et du bulbe olfactif entraînant l'anosmie. Ce mécanisme a été considéré comme la principale porte d'entrée au SNC [74,126,127] ;
- Infiltration des terminaisons neuronales périphériques pulmonaires, entériques et olfactives puis migration via les fibres nerveuses jusqu'au SNC (passage transneuronal) [74]. Mécanisme ressemblant à celui du virus de la rage [128] ;
- Infection des macrophages et des lymphocytes T sans réplication du virus, puis passage de ces cellules à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) hyperperméable suite à l'inflammation excessive. Ce mécanisme de diapédèse des cellules infectées fonctionne comme le « cheval de Troie » [59,74] ;
- Traversée directe de la BHE par le virus soit via l'infection des cellules de l'endothélium capillaire ou après son hyperperméabilité induite par l'inflammation excessive [74].

Une fois le virus atteint le cerveau, il commence à se répliquer rapidement et se disséminer par le sang ou via les voies des neurotransmetteurs telles que les voies sérotoninergiques, et induit des dommages directs au cerveau tout en sonnant l'alarme de l'immunité innée [74,129]. Des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines sont alors produites dans le SNC. Les cytokines activent la microglie et des astrocytes qui contribuent à l'amplification de l'inflammation. Cela s'ajoute au recrutement des macrophages et des neutrophiles découlant de

l'action des chimiokines ce qui provoque des dommages cérébraux indirects [74]. Par ailleurs, l'IL-6 et le TNF- α sont des cytokines capables d'altérer et de traverser la BHE et rejoindre le tissu neuronal enflammés [122].

L'absence du SARS-CoV-2 dans le liquide céphalo-rachidien laisse penser que l'atteinte médiée par le système immunitaire représente le mécanisme principal de l'atteinte cérébrale [125,130]. Finalement ces dégâts directs et indirects sont à l'origine d'atteintes aiguës ainsi que des troubles permanents comme les maladies neurodégénératives [60,74].

Récemment, il a été suggéré que la neuroinvasion causée par le SARS-CoV-2 responsable de la diversité des manifestations cliniques peut même expliquer en partie l'insuffisance pulmonaire aiguë [74]. En effet, l'ACE2 est fortement exprimé dans la médulla ventrolatérale et dans le noyau du tractus solitaire – deux régions impliquées dans la régulation du cycle respiratoire [129].

2.5.3.2 Tropisme rénal

La perturbation de l'homéostasie rénale est sans doute l'une des causes de mortalité associée à la COVID-19 [131]. Rien que la nature même de cet organe et ses fonctions de filtration du sang et d'élimination des déchets de l'organisme pourraient expliquer la multifactorialité des mécanismes d'atteintes [121]. Les explications notamment de l'atteinte tubulaire aiguë dans la littérature, s'orientent vers l'implication de l'hypoxie, du dysfonctionnement de l'immunité et de l'hypercoagulation pouvant entraîner les microangiopathie thrombotiques [61,95,132]. Cependant, comme il a été récemment démontré après beaucoup de soupçons, que le SARS-CoV-2 peut directement infecter les cellules du rein [61,133–135], il a été suggéré que la part de la physiopathologie rénale causée directement par la réplication du virus peut être non négligeable [136], comme c'est le cas avec l'atteinte du SNC (voir 2.5.3.1 du chapitre II).

2.5.3.3 Tropisme hépatique

L'atteinte hépatique a bien été documentée. La sévérité de l'atteinte peut même, dans des cas rares, se présenter par une hépatite aiguë [137,138]. En outre, la prévalence d'un bilan hépatique perturbé est vraisemblablement élevée [139]. À l'heure actuelle, le mécanisme physiopathologique n'a pas encore été élucidé. Cependant, certains indices peuvent en offrir une explication partielle :

- Infection directe des hépatocytes résultant en une apoptose hépatique massive [140] ;
- Infection directe des cholangiocytes exprimant le récepteur ACE2 provoquant une stase biliaire et des cellules progénitrices pouvant entraîner une altération de la capacité d'autoréparation du foie [141,142] ;
- L'hépatotoxicité iatrogène, l'inflammation systémique et l'hypoxie hépatique [142].

3 Facteurs de risque

Selon une étude au Royaume-Uni, 77.5% des patients hospitalisés avaient au moins une comorbidité [143]. Cela est sans doute lié au fait que certaines comorbidités constituent des facteurs de risque de sévérité et de décès (voir tableau 4). En outre, il a été reporté une élévation de l'expression du récepteur ACE2 dans le cas de plusieurs comorbidités, notamment l'hypertension et le diabète [144]. Cela pourrait expliquer la plus grande susceptibilité des patients comorbides à la COVID-19 (voir 2 du chapitre 2).

Tableau 4 : Risque de décès, fréquence des comorbidités selon une étude de 20133 patients COVID-19 hospitalisés au Royaume-Uni et relation avec l'ACE2

Comorbidité	Fréquence (%)	Risque de décès (HR ; 95% IC)	Relation avec l'ACE2
Maladie cardiaque chronique	30.9	1.16	Forte
Maladie pulmonaire chronique sauf l'asthme	17.7	1.17	Forte
Asthme	14.5		Limitée
Tabagisme	6	NR	Forte
Maladie rénale chronique	16.2	1.28	Forte
Diabète sans complications	20.7	1.06	Forte
Diabète avec complications	7.4		
Obésité	10.2	1.33	Forte
Trouble neurologique chronique	11.3	1.17	NR
Démence	13.5	1.40	NR
Néoplasie	10	1.13	NR
Maladies hépatiques modérées à sévères	1.8	1.51	NR
Maladie hépatique bénigne	1.6	NR	NR
Maladie hématologique chronique	4	NR	NR
Trouble rhumatologique	9.8	NR	NR
Malnutrition	2.4	NR	NR
Traitement immunosuppresseur antérieur	9.3	NR	NR
Traitement anti-inflexueux antérieur	76.6	NR	NR
SIDA / VIH	0.5	NR	NR

ACE2, *Angiotensin-Converting Enzyme 2* ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; HR, *hazard ratio* ; IC, intervalle de confiance ; NR, non reporté ; SIDA, syndrome d'immunodéficience acquise ; VIH, virus d'immunodéficience humaine [143,144]

Par ailleurs, même les patients sans antécédent particulier peuvent présenter des facteurs de risque de la COVID-19. En effet, comme il a été vu au 2.1 du chapitre 1, l'âge avancé et le sexe masculin constituent aussi des facteurs de risque de mortalité. 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 [145].

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 susceptibles de sévérité et l'estimation de leurs pronostics (voir 2 du chapitre III). L'impact de la COVID-19 sur le patient dépend finalement de l'ensemble des facteurs de risque qu'il présente.

4 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 [146]. 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 [147]. Le tableau 5 résume les différents niveaux de sévérité de la COVID-19.

Tableau 5 : 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 (SpO ₂) ≥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 SpO ₂ <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 SpO ₂ <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 inexplicable 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.

COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ [148]

CHAPITRE III :
EXPLORATION ET
TRAITEMENT DE LA
COVID-19

1 Diagnostic de la COVID-19

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 [149–152].

1.1 Définition des cas suspects, cas probables et cas confirmés

La définition de chacun de ces trois termes selon l'OMS est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : définitions des cas suspects, probables et confirmés de COVID-19 selon l'OMS

Terme	Définition
Cas suspect	(a) 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 ; OU (b) 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 ; OU (c) 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
Cas probable	(a) Un patient suspect pour lequel les résultats des tests rapportés par le laboratoire pour le virus COVID-19 sont peu concluants ; OU (b) Un patient suspect pour lequel le test n'a pu être effectué pour quelque raison que ce soit
Cas confirmé	Une personne dont les résultats des tests de laboratoire du COVID-19 sont confirmés, quels que soient les signes cliniques et symptômes

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. Abréviations : COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; OMS, organisation mondiale de la santé [153]

1.2 Diagnostic clinique de la COVID-19

Outre les sujets asymptomatiques (20-50%), les symptômes les plus communs chez les patients COVID-19 sont similaires à ceux du syndrome grippal surtout au cours des cinq premiers jours de la maladie (voir tableau 7) [37,154]. Du fait de la forte prévalence des sujets asymptomatiques, l'absence de signe pathognomonique et l'hétérogénéité des symptômes entre les patients COVID-19, la clinique n'a pour vocation que l'orientation du diagnostic qui doit être confirmé par des méthodes spécifiques [155].

Tableau 7 : fréquence des principaux symptômes retrouvés chez les patients COVID-19

Symptômes	Fréquence ^a	Symptômes	Fréquence ^a
Fièvre	71-89%	Essoufflements	18-35%
Toux ^b	56-80%	Céphalées	25%
Myalgie	15-61%	Frissons	11-18%
Dyspnée	18-55%	Étourdissements	10-15%
Anosmie	≈ 50%	Nausées / vomissements / diarrhées	1-14%

Asthénie	29-46%	Maux de gorge	≈ 12%
Douleurs thoraciques	15-46%	Écoulement nasal	4-5%
Dysgueusie	43.93% ^c	Douleurs abdominales	≈ 2%
Expectorations	26-42%	Congestion conjonctivale	< 1%
Anorexie	10-41%		

Les symptômes sont présentés par ordre de fréquence décroissante. a, fréquences provenant des méta-analyses et des rapports de l'Organisation mondiale de la Santé et des centres pour le contrôle et la prévention des maladies ; b, la toux est généralement sèche ; c, intervalle de confiance 95%, 20.46-68.95%. Abréviation : COVID-19, *coronavirus disease 2019* [156,157]

La clinique joue un grand rôle dans la décision d'hospitalisation des patients. Par ailleurs, elle constitue avec les analyses de laboratoire et l'imagerie thoracique, un outil de suivi des patients pendant l'hospitalisation et d'aide à la décision de transfert des patients à la réanimation. Cependant, l'OMS suggère de ne pas utiliser ces outils dans la décision de la décharge des patients de l'hôpital [158].

1.3 Diagnostic biologique de la COVID-19

1.3.1 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 [159]. En réalité, il en existe plusieurs variantes, mais la méthode la plus utilisée en routine est la RT-PCR qualitative en temps réel [42,150].

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 [160,161]. Les gènes ciblés diffèrent d'un fournisseur à un autre [42], mais impliquent généralement des gènes codants pour les protéines E, N, S, RdRp (*RNA-dependant RNA-polymerase*) et les gènes de l'ORF1 [161].

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 [150].

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 [162]. 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 [161]. Par ailleurs, le Ct peut servir pour estimer la charge virale de manière semi-quantitative [163].

Généralement la positivité commence 1 à 3 jours avant le début des symptômes et atteint le pic pendant la première semaine [159]. Elle se décline ensuite au cours des 3 prochaines semaines jusqu'à en devenir indétectable (voir figure 9) [161]. 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 [164].

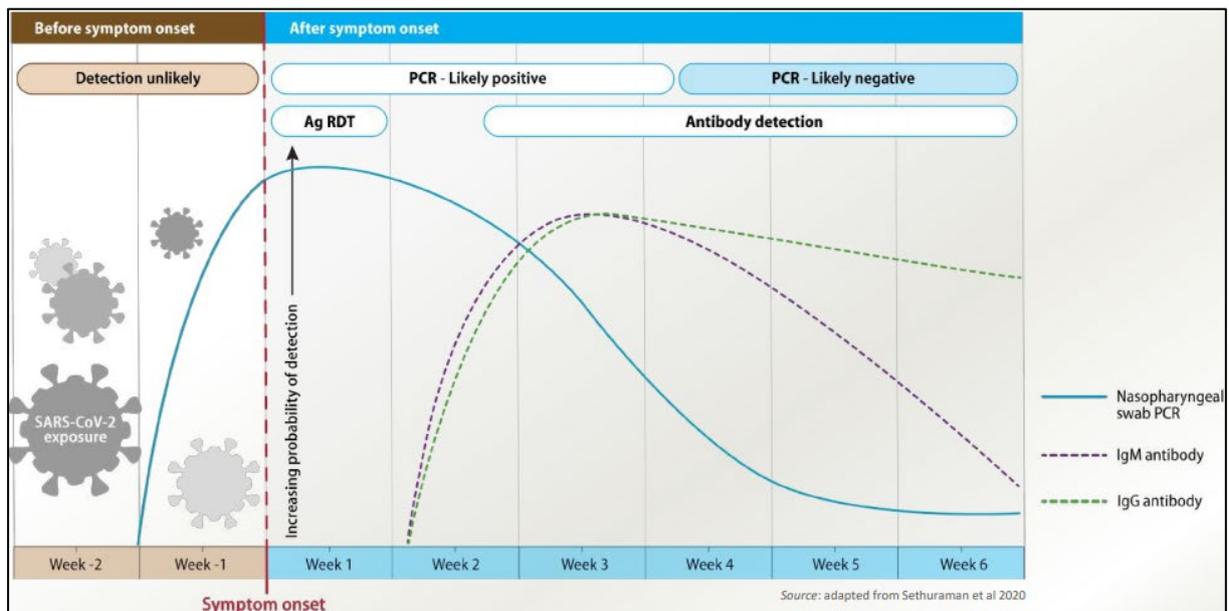


Figure 9 : Variation estimée au fil du temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes. [165]. Tandis que la PCR se positive quelques jours avant le début des symptômes, la sérologie de la COVID-19 reste négative jusqu'à la deuxième semaine.

Abréviations : Ag RDT, *antigen rapid diagnostic test* ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; IgG *immunoglobulin G* ; IgM, *immunoglobulin M* ; PCR, *polymerase chain reaction* ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

1.3.2 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 [149] ; les antigènes de la nucléocapside sont le plus souvent recherchés [166]. 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 [149].

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 [167]. 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 [168]. En outre, il ne convient pas pour l'étude des cas contact et les cas asymptomatiques [149].

1.3.3 Test sérologique

Il s'agit d'un test de diagnostic indirect de la COVID-19. Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour sa réalisation, à savoir l'immunodosage à flux latéral, l'immunodosage en chimiluminescence et l'ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay* [159]. Ce test présente une faible performance par rapport aux deux tests présentés précédemment (voir tableau 9). De plus, il présente une réactivité croisée notamment avec certaines maladies auto-immunes et en cas de grossesse [159].

À partir de la figure 9, on constate que le titre des anticorps est nul pendant la phase précoce de la maladie. En effet, les IgM et les IgG ne sont détectables qu'à partir de la deuxième semaine depuis le début des symptômes. Cela s'explique par le fait qu'en général, la séroconversion se produit entre le 7^e et le 11^e jour depuis le début des symptômes [169], sauf pour les cas sévères où elle est plus précoce [159].

Le test sérologique n'est pas recommandé par l'OMS dans le diagnostic de l'infection aiguë [170]. Par contre, il est fiable quant au diagnostic en phase de guérison [159]. Autrement dit, les méthodes quantitatives ou semi-quantitatives détectant l'élévation du titre d'anticorps entre la phase précoce et la phase de convalescence sont des outils de confirmation rétrospective de l'infection [170]. Le rôle de la sérologie réside beaucoup plus dans la surveillance épidémiologique et la détermination de la proportion de la population ayant déjà contracté la COVID-19 [169,170].

Toutefois, il est à noter qu'un résultat positif ne garantit pas une immunité efficace contre la COVID-19 du moment que ce test ne différencie pas les anticorps neutralisants des autres anticorps [166].

1.4 Diagnostic de la COVID-19 par l'imagerie thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique, la radiographie du thorax et l'échographie pulmonaire. sont trois méthodes d'imagerie thoracique exploitées dans le cadre de la COVID-19 [158]. Ces méthodes ne sont pas recommandées pour la confirmation du diagnostic de la COVID-19 du moment que leurs spécificités sont soit faibles ou modérées [171,172]. De même, un résultat négatif ne peut pas exclure le diagnostic de la COVID-19 [173].

Le TDM thoracique est le plus performant parmi ces méthodes [171]. En outre, sa sensibilité peut même parfois excéder celle de la RT-PCR [174]. À l'inverse des autres méthodes, il peut

être utilisé pour explorer les cas suspects de COVID-19. Il est surtout indiqué pour les patients symptomatiques au stade modéré à sévère lorsque la RT-PCR est négative, non disponible ou retardée, car son rôle central réside dans l'évaluation des dégâts pulmonaires, la détection et le suivi des complications cardiopulmonaires – l'injection de produit de contraste permet de détecter notamment les complications thromboemboliques [153,173]. Cependant, bien qu'il n'y ait que peu de patients avec des résultats scanographiques normaux, l'usage du TDM thoracique en routine pour le *screening* des patients n'est pas recommandé, à fortiori pour les cas contact ou les cas asymptomatiques [175,176].

L'aspect du TDM thoracique durant les quatre premiers jours depuis le début des symptômes se présente généralement par l'opacité en verre dépoli. Cette période se caractérise par une fréquence élevée des faux négatifs expliquant le manque de sensibilité de cette méthode au début de l'infection [171,177]. Néanmoins, dans certains cas, la positivité du scanner peut précéder celle de la RT-PCR [175]. L'opacité en verre dépoli peut évoluer vers le *crazy paving* qui atteint son pic au 10^e jour [171,173]. Par ailleurs, les dégâts pulmonaires sont au maximum au 10^e jour depuis le début des symptômes [171]. Le tableau 8 présente les différentes anomalies scanographiques retrouvées chez les patients COVID-19. Ces anomalies régressent progressivement sur un mois voire plusieurs mois avec possibilité de séquelles fibreuses [173,178].

Tableau 8 : incidence des anomalies des résultats du scanner thoracique chez les patients confirmés pour la COVID-19 par la RT-PCR

Incidence	Anomalies des résultats du scanner thoracique
>70%	Opacités en verre dépoli ; élargissement vasculaire ; anomalies bilatérales ; implication du lobe inférieur ; prédominance postérieure.
10-70%	Consolidation 51.5% ; opacité linéaire 40.7% ; épaississement septal et/ou réticulation 49.6% ; aspect en <i>crazy paving</i> ^a 34.9% ; bronchogramme aérien 40.2% ; épaississement pleural 34.7% ; signe du halo 34.5% ; bronchiectasie 24.2% ; nodules 19.6% ; épaississement de la paroi bronchique 14.3% ; signe du halo inversé 11.1% ; lésions unilatérales 15% ; lésions multifocales 63.2% ; lésions diffuses 26.4% ; lésions seules et/ou focales 10.5% ; implication du lobe médian ou supérieur 49.3-55.4% ; localisation périphérique 59% ; localisation centrale et périphérique 36.2%.
<10%	Épanchement pleural 5.2% ; lymphadénopathie 5.1% ; signe de <i>tree-in-bud</i> 4.1% ; distribution centrale des lésions 3.6% ; épanchement péricardique 2.7% ; lésions pulmonaires cavitantes 0.7%.

Les manifestations scanographiques semblent assez diversifiées mais l'opacité en verre dépoli est l'une des plus fréquentes anomalies du scanner retrouvées chez les patients COVID-19.

COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*

a, *crazy paving* : réticulations au sein du verre dépoli [153,179]

Dans le but de mesurer l'étendue des anomalies, la société française de la radiologie a établi une graduation ainsi : absent ou minime (< 10%), modéré (10-25%), étendu (25-50%), sévère (50-75%) ou critique (> 75%) [179]. Cela peut être utile dans la standardisation de l'évaluation du degré d'atteinte pulmonaire, ainsi que dans la prédiction du pronostic. Cependant, l'usage des scores de sévérité dans la pratique clinique a été déconseillé vu le haut risque de biais à

l'origine de décisions apportant plus de mal que de bénéfique [153,180]. Le tableau 9 résume les principales caractéristiques des méthodes de diagnostic de la COVID-19.

Tableau 9 : comparaison entre les caractéristiques des principales méthodes de diagnostic de la COVID-19

RT-PCR	Test antigénique	Test sérologique	Scanner thoracique
Détecte le génome viral [161]	Détecte les protéines virales [165]	Détecte les anticorps produits contre le virus [165]	Détecte les dégâts causés par l'infection virale [171]
Prélèvement des voies respiratoires ^a [151]	Prélèvement des voies respiratoires supérieures [149]	Échantillons de sérum simples (en phase de convalescence) ou appariés (en phase précoce et en phase de convalescence) [181]	Utilise une dose des rayons X avec ou sans injection de produit de contraste [153,173]
Nécessite un personnel qualifié et laboratoire de biosécurité niveau 2 [166,182]	Réalisé par un opérateur entraîné. Ne nécessite pas de laboratoire [166]	Facile ; réalisé par un expert [166]	Facilement réalisé et reproductible [183], mais nécessite une décontamination de l'appareil après chaque utilisation [173]
Résultats en 6h ou 24h ^b [150]	Résultats en 30mn [165]	Résultats en 10mn [150]	Courte durée de l'épreuve [183]
Interprétation difficile lorsque le Ct est aux environs de 40 [150]	Interprété par un expert [168]	Interprétation difficile [159]	Interprétation dépendante du radiologue et particulièrement difficile en saison de grippe [153]. Rôle prometteur de l'IA [184]
Corrélation entre la positivité et présence du virus infectieux [185]	Utile pour détecter une infection active [166]	Renseigne sur les patients déjà infectés ; pas de corrélation entre la positivité et présence du virus infectieux [165,169]	Corrélation entre les résultats scanographiques et la sévérité clinique [171]
Permet de confirmer le diagnostic [159]	Permet de confirmer le diagnostic si la RT-PCR est indisponible ou tarde pour donner le résultat [167]	Ne confirme pas le diagnostic au stade aigu de la maladie [159], mais le confirme rétrospectivement [170]	Reconnais précocement les cas suspects [186], mais ne permet ni de confirmer le diagnostic ni de l'exclure [173]
Se positive 1-3 jour avant le début des symptômes et se négative 4 semaines après [159,161]	Meilleure performance durant les 5-7 premiers jours des symptômes [165]	Se positive entre 10-30 jours après le début des symptômes [165]	Souvent négatif jusqu'au 3 ^e jour depuis le début des symptômes. Se négative après 1 mois voire plusieurs mois [171,173,178]
Sensibilité 81.4% [187]	Sensibilité varie de 0 à 94% [168]	Sensibilité après au moins 3 semaines depuis le début des symptômes : 69.9-98.9% et pour la 1 ^{ere} semaine : 13.4-50.3% [188]	Sensibilité 95.3% [187]
Spécificité 100% [187]	Spécificité supérieure à 97% [168]	Spécificité 96.6-99.7% [188]	Spécificité 43.8% [187]
Précision 92.3% [187]	Moins précis que la RT-PCR [175]	Précision 50-70% [150]	Précision 63.3% [187]
Coût élevé [166]	Faible coût [166]	Faible coût [166]	Coût élevé [189]

Chaque méthode de diagnostic parmi ces quatre possède ses avantages et ses inconvénients. Autrement dit, l'usage de l'une est complété par l'autre. Au final, pour gérer la pandémie actuelle, toutes ces quatre méthodes possèdent leur place dans le diagnostic de la COVID-19. Abréviations : AI, intelligence artificielle ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; Ct, *cycle threshold* ; RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*
a, voies respiratoires inférieures (crachat, liquide d'aspiration, liquide de lavage) ou supérieures (écouvillonnage naso-pharyngé / oropharyngé ou aspiration naso-pharyngé) [151] ; b, 24h pour la technique RT-PCR pancoronavirus et 6h pour la RT-PCR en temps réel

2 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 [116]. Etant 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 [190]. 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 [116,190]. En effet, plusieurs paramètres biologiques possèdent un rôle diagnostique et/ou pronostic [116]. Le tableau 10 résume la contribution de chaque paramètre biologique ou ratio dans le renseignement sur l'état de santé des patients.

Tableau 10 : signification clinique des paramètres biologiques analysés dans le cadre de la COVID-19

Paramètres biologiques	Signification clinique
Biomarqueurs hématologiques : hémogramme, ratio N/L, ratio P/L.	<p>La baisse du taux d'hémoglobine est synonyme d'anémie [191].</p> <p>Tandis que la lymphopénie indique un défaut de la réponse immunitaire, la neutrophilie et la leucocytose indiquent une surinfection bactérienne [192]. En outre, la lymphopénie et la neutrophilie sont associées au SDRA [42].</p> <p>Les plaquettes renseignent sur la coagulopathie liée à la COVID-19 [193]. Il a été suggéré que la thrombopénie résulte des dommages pulmonaires du fait de l'importance de cet organe dans la production des plaquettes [194]. Par ailleurs, la thrombopénie peut être liée à la CIVD [192].</p> <p>Le ratio N/L est un marqueur de l'inflammation corrélé à la sévérité des dommages pulmonaires [144,195]. Il permet de prédire la sévérité et la mortalité, mais actuellement il n'a pas encore été établi une valeur <i>cut-off</i> optimale à cet effet [196].</p> <p>Le ratio P/L reflète le niveau de l'inflammation systémique, la sévérité de l'orage cytokinique et le pronostic [197]. Les patients ayant un ratio P/L élevé avaient une plus longue durée moyenne d'hospitalisation [195].</p>
Bilan inflammatoire : CRP, PCT, VS, ferritine, IL-6.	<p>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 [62,144]. Par ailleurs, l'élévation du taux de l'IL-6 étant associée au décès par le SDRA, indique un mauvais pronostic [42,198].</p> <p>Le taux de CRP peut servir comme facteur de pronostic à l'admission à l'hôpital [199]. En effet, l'élévation de ce taux indique la présence d'une infection sévère avec la présence de virémie [192]. De plus, tout comme l'IL-6 et la PCT, le suivi de la CRP permet la détection précoce des surinfections bactériennes [200]. Néanmoins, la PCT est la plus performante. Elle permet de guider l'antibiothérapie [201]. 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 [202].</p>
Biomarqueurs cardiaques : troponines, CK-MB, myoglobine, NT-proBNP, CK.	<p>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 [203,204].</p> <p>L'utilisation combinée des CK-MB et la myoglobine révèle une meilleure performance pour évaluer le pronostic que ces deux paramètres pris séparément [205].</p>
Biomarqueur de la coagulation et la fibrinolyse : D-dimère, TP, TCA, fibrinogène.	<p>Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine. Ils sont générés au cours des événements thrombotiques suite à la fibrinolyse [193]. L'élévation de leurs taux est associée au SDRA, l'embolie pulmonaire et à un risque élevé de CIVD [42,153,193]. Par ailleurs, ce paramètre peut être utilisé avec les troponines et BNP pour identifier les patients à risque de complications cardiaques [144].</p> <p>Le prolongement du TP et TCA et la diminution du taux de fibrinogène indiquent aussi le risque de CIVD [192,193]. En effet, ces trois paramètres augmentent en phase aiguë de l'infection et</p>

	diminuent en phase tardive [193]. Par ailleurs, le TP reflète aussi le dysfonctionnement hépatique [140].
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 [139]. En outre, l'élévation de la bilirubine totale et la baisse de l'albumine sont associées au SDRA [42]. L'élévation de l'ASAT est plus fréquente que l'ALAT [206]. En outre, le ratio ASAT/ALAT est utile pour la prédiction de la mortalité des patients COVID-19 hospitalisés [207].
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 [208]. Par ailleurs, l'élévation de l'urée sanguine est associée au SDRA [42]. L'élévation de la créatininémie indique la présence de lésions rénales [192].
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 l'apport du sodium et l'utilisation des diurétiques. Quelle que soit l'origine, l'hyponatrémie est associée à un risque élevé de décès [209]. Le potassium est un prédicteur indépendant de l'insuffisance rénale aiguë [210]. 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 [211]
Autres : LDH, glycémie.	Le LDH est un biomarqueur de l'atteinte pulmonaire [116]. L'élévation de son taux indique la présence des lésions pulmonaires et des dommages multiviscérales [192]. En effet, le LDH est une enzyme intracellulaire retrouvée dans presque tous les organes [212]. Il reflète donc la sévérité des dommages tissulaires et l'inflammation [204]. L'hyperglycémie est un prédicteur de mauvais pronostic de la COVID-19 [213]. 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 [214]. Cela pourrait s'expliquer par l'aggravation de la défaillance respiratoire à la suite de l'hyperglycémie [215].

Chaque paramètre biologique possède sa propre signification clinique et son propre rôle dans le cadre de la prise en charge de la COVID-19. Abréviations : ADH, *antidiuretic hormone* ; ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; BNP, *brain natriuretic peptide* ; CIVD, coagulation intravasculaire disséminée ; CK, créatine kinase ; CK-MB, *creatine kinase-myoglobin binding* ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; CRP, *C reactive protein* ; γ -GT, gamma glutamyl-transférase ; IL-6, interleukine 6 ; LDH, lactate déshydrogénase ; NT-proBNP, *N-terminal proB-type natriuretic peptide* ; N/L, neutrophiles sur lymphocytes ; PCT, procalcitonine ; PL, phosphatase alcaline ; TP, temps de prothrombine ; P/L, plaquettes sur lymphocytes ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aigu ; SRAA, système rénine angiotensine aldostérone ; TCA, temps de céphaline activée ; VS, vitesse de sédimentation

Les paramètres biologiques permettent de différencier entre les patients en état sévère et non sévère [116]. 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 [216,217]. Au final, l'analyse du profil biologique constitue un moyen rapide et économique pour prédire le pronostic de la COVID-19 [116].

Il semble que la COVID-19 s'accompagne de beaucoup de modifications biologiques [42]. De plus, les résultats du laboratoire sont hétérogènes entre les patients [218], d'où la difficulté à établir des valeurs *cut-off* utilisables durant la pratique clinique. Le tableau 11 présente notamment la fréquence des différentes anomalies biologiques rencontrées chez les patients à l'état sévère ainsi que le degré d'association de ces anomalies biologiques avec la sévérité clinique.

Tableau 11 : moyenne et fréquence des anomalies biologiques chez les cas sévères de COVID-19, l'association à la sévérité clinique et les valeurs *cut-off* des paramètres biologiques reportés dans les méta-analyses

Anomalie biologique	Moyenne	Fréquence	Association à la sévérité OR/RR (IC 95%)	Valeur « cut-off »
↓ Hb	12.911 g/dl [219]	NR	0.76 (0.58-1.00) [219]	NR
Hyperleucocytose	6.06 × 10 ⁹ /l [220]	21.7% [98]	4.92 (2.12-11.31) [219]	> 10.0 × 10 ⁹ /L associé à la sévérité et la mortalité [221]
Leucopénie		18.2% [98]	0.59 (0.41-0.87) [219]	
Thrombopénie	212.58 × 10 ⁹ /l [220]	19.0% [98]	5.1 (1.8-14.6) [222]	177.6 × 10 ³ /μL prédit la sévérité [223]
Lymphocytose	0.8 × 10 ⁹ /L [224]	NR	0.34 (0.23-0.50) [219]	< 1.1 × 10 ⁹ /L associé à la sévérité et la mortalité [221]
Lymphopénie		44% [225]	3.19 (1.14-7.07) [219]	
Neutrophilie	6.1 × 10 ⁹ /L [224]	NR	5.45 (2.04-14.54) [219]	> 3.74 × 10 ⁹ /L prédit la sévérité [223]
↑ CRP	58.2 mg/L [224]	73.6% [225]	14.27 (5.13-39.71) [219]	> 100mg/L associés à la sévérité et la mortalité [221]
↑ IL-6	29.6 pg/mL [224]	NR	6.68 (3.20-13.94) [219]	NR
↑ Procalcitonine	0.14 ng/ml [220]	36.6% [98]	6.62 (3.32-13.21) [219]	0.06 ng/ml prédit la sévérité [223]
↑ Ferritinémie	1062.90 μg/L [219]	NR	1.96 (1.06-3.62) [219]	NR
↑ VS	40.54 mm/60 min [220]	NR	4.45 (2.56-7.76) [219]	NR
↑ Troponine US	19.33 pg/mL [103]	48% [103]	9.25 (3.51-24.37) [219]	NR
↑ Troponine I/T	257.03 pg/mL [103]		NR	> 0.05 ng/ml est prédictif de mortalité [226]
↑ CK-MB	12.26 U/l [220]	NR	NR	NR
↑ CK	111.92 U/l [220]	NR	2.44 (1.65-3.62) [219]	NR
↑ BNP	584.31 pg/mL [103]	NR	NR	NR
↑ D-dimère	12.9 μg/mL [224]	73.3% [98]	6.19 (4.22 - 9.08) [219]	> 1mg/L associé à la sévérité et la mortalité [221]
↑ TP	12.80 s [220]	NR	1.82 (1.00-3.33) [223]	NR
↑ TCA	32.92 s [220]	NR	NR	NR
↑ Fibrinogène	4.34 g/L [227]	NR	3.14 (1.64-6.00) [223]	NR
↑ ALAT	33.78 U/l [220]	39.58% [139]	2.8 (1.8-4.3) [228]	NR
↑ ASAT	36.78 U/l [220]	49.68% [139]	3.4 (2.3-5.1) [228]	NR
↑ BT	11.86 mmol/l [220]	18.80% [139]	1.9 (1.1-3.1) [228]	NR
Hypoalbuminémie	34.29 g/l [220]	75.91% [139]	8.8 (4.1-19.0) [228]	NR
↑ γ-GT	NR	46.90% [139]	2.31 (1.6-3.33) [139]	NR
↑ PL	NR	11.33% [139]	1.99 (0.85-4.68) [139]	NR
Hypercréatininémie	77.1 μmol/L [224]	NR	2.14 (1.37-3.33) [219]	NR
Hyperurémie	5.59 mmol/l [220]	NR	6.15 (3.05-12.37) [219]	NR
↓ Natrémie	137.40 mmol/L [219]	NR	11.93 [219]	NR
↓ Kaliémie	4.12 mmol/L [219]	NR	1.21 [219]	NR

↑ LDH	382 U/L [224]	41.7% [225]	8.28 (4.75-14.46) [219]	> 250U/L associé à la sévérité et la mortalité [221]
↑ Glycémie	7.04 mmol/L [219]	NR	1.80 (0.55-5.90) [219]	NR

La fréquence des anomalies biologiques chez les patients COVID-19 sévères dépend du paramètre concerné. En effet, chaque paramètre possède son propre intérêt dans la prédiction de la sévérité. Ce tableau synthétise des résultats de méta-analyses dégagées à cet effet et proposant des valeurs *cut-off* pour une éventuelle utilisation clinique. Abréviations : ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; BT, bilirubine totale ; BNP, *brain natriuretic protein* ; CK, créatine kinase ; CK-MB, *creatine kinase-myoglobin binding* ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; CRP, *C reactive protein* ; γ -GT, gamma glutamyl-transférase ; Hb, hémoglobine ; IC, intervalle de confiance ; LDH, lactate déshydrogénase ; NR, non reporté ; OR, *odds ratio* ; PL, phosphatase alcaline ; RR, risque relatif ; TCA, temps de céphaline activée ; TP, temps de prothrombine ; US, ultra-sensible ; VS, vitesse de sédimentation

3 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 [229], [230].

Bien qu'aucune définition n'ait été largement approuvée à ce jour [231], 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 » [232].

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 (voir tableau 12).

Tableau 12 : fréquences et valeurs des paramètres biologiques perturbés dans le COVID Long reportées dans la littérature en post-hospitalisation/post-diagnostic positif.

Perturbations biologiques	Fréquences	Durées médianes en jours (EI) PH/PD+
Lymphopénie	7.3% [229]	54 (47-59) PH [229]
↑ CRP	9.5 % [229]	54 (47-59) PH [229]
	12 % [233]	103±21 jours PH [233]
↑ IL-6	6 % [233]	103±21 jours PH [233]
↑ D-dimère	30.1 % [229]	54 (47-59) PH [229]
	27 % [233]	103±21 jours PH [233]
↑ Procalcitonine	9 % [233]	103±21 jours PH [233]
↑ NT-proBNP	23 % [233]	103±21 jours PH [233]
↑ Ferritine	17 % [233]	103±21 jours PH [233]
↑ Troponine US	5 % [234]	71 (64-92) PD+ [234]

CRP, *C reactive protein* ; IL-6, interleukine 6 ; NR, non reporté ; NT-proBNP, *N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* ; Me, médiane ; EI, écart interquartile ; PH, post-hospitalisation ; PD+, post-diagnostic positif

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 aiguë durant leur hospitalisation et présentaient des valeurs normales d'eGFR [230].

D'autre part, dans une cohorte rétrospective incluant 47 780 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 [235].

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 [230].

4 Traitement et prévention de la COVID-19

Depuis le début de cette pandémie, trouver un traitement pour la COVID-19 est devenu la priorité pour la santé mondiale. Au fur et à mesure que notre savoir s'étant sur les mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2, il est de plus en plus considéré que les thérapies antivirales sont plus efficaces en phase précoce, pendant que les thérapies anti-inflammatoires et immunosuppressives apportent plus de bénéfices en phase tardive [236]. Suivant le flux des découvertes et des essais cliniques, les recommandations concernant la prise en charge de la COVID-19 s'actualisent fréquemment afin d'accompagner les cliniciens en charge des patients COVID-19. Malgré l'état d'urgence, l'OMS et le *COVID-19 Treatment Guidelines Panel* insistent sur le fait qu'en dehors des essais cliniques, aucun traitement ou prophylaxie dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été prouvées ne doit être utilisé dans le cadre de la COVID-19 [237,238]. Actuellement, le Remdesivir est le seul médicament approuvé par la *Food and Drug Administration* pour le traitement de la COVID-19. D'autres médicaments sont uniquement disponibles sous une autorisation d'utilisation d'urgence [236]. La prise en charge de la COVID-19 est, par conséquent, principalement axée sur les soins de support, le traitement symptomatique et la prévention des complications [239]. L'annexe I présente différentes recommandations émises pour la prise en charge de la COVID-19.

Contrairement aux traitements, la prévention de la COVID-19 par la vaccination s'est assez largement développée. En effet, en ce moment, plusieurs vaccins exploitant diverses technologies ont vu le jour. À la suite des preuves de leurs efficacités et innocuités, leur distribution à titre gratuit ou onéreux a intéressé tout le globe [240]. Il convient toutefois de mentionner que les décisions de traitement entreprises pour les patients vaccinés développant la COVID-19 restent les mêmes que pour les personnes non vaccinées [241].

PARTIE
PRATIQUE

1 Matériels et méthodes

Nous rappelons que le principal objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients COVID-19 admis en réanimation médicale au CHU de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed entre le 1^{er} novembre 2020 et le 31 décembre 2020. Puis, comparer nos résultats avec les données de la littérature afin de suggérer des mesures permettant de contribuer à optimiser la pratique clinique. Par ailleurs, l'objectif secondaire était de contribuer à l'amélioration de la compréhension générale de la sévérité de la COVID-19.

1.1 Type de l'étude

Ce travail porte sur une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, descriptive.

1.1.1 Lieu de l'étude

Notre étude est réalisée dans le service de réanimation médicale du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed.

Le CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou est l'un des hôpitaux déployés par le gouvernement algérien afin de diagnostiquer et de prendre en charge les patients COVID-19. Ses différents services coordonnent la prise en charge de la COVID-19 avec la Direction de la Santé et de la Population [242]. Il lui a été assigné tous les patients résidant à Tizi-Ouzou, ainsi que les patients résidant dans d'autres communes. En l'occurrence, Draâ Ben Khedda, Sidi Nâamane, Tadmaït, Tirmatine, Beni Aïssi, Beni Zmenzer, Mâatkas, Beni Douala, Souk El Thnine, Aït Mahmoud. Toutefois, il arrive que des patients résidant en dehors des communes mentionnées soient transférés à partir d'un établissement hospitalier vers le CHU de Tizi-Ouzou.

1.1.2 Période de l'étude

Cette étude s'étend sur une période de 2 mois ; du 1^{er} novembre 2020 au 31 décembre 2020. En effet, cette période est calquée sur la deuxième vague de la COVID-19 en Algérie ; le sommet du pic est observé au 26 novembre 2020 comme le montre la figure 10, ce qui se rapproche du milieu de la période de notre étude.

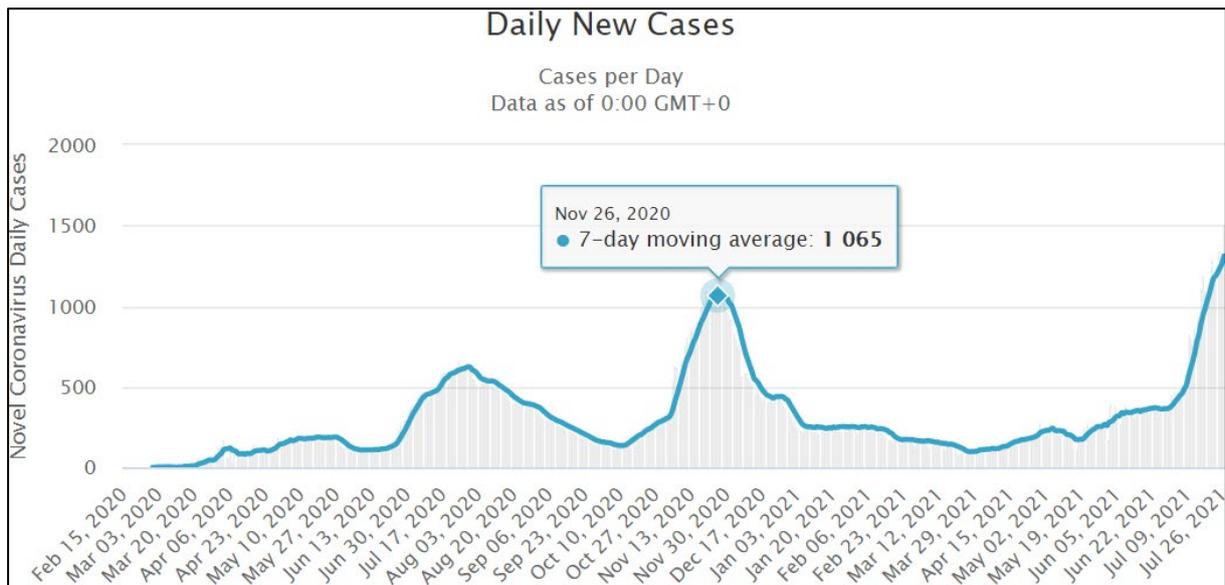


Figure 10 : nouveaux cas quotidiens de COVID-19 enregistrés en Algérie au cours du temps. COVID-19, coronavirus disease 2019 [8]

1.1.3 Population de l'étude

Dans cette cohorte, ils ont été inclus tous les patients respectant nos critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion inspirés du plan d'analyse statistique proposé par l'OMS (*WHO Global Clinical Platform for the Clinical Characterization of COVID-19: Statistical Analysis Plan, 7 July 2021*). En effet, ce plan vise à harmoniser la collecte et l'analyse statistique des données relatives aux patients COVID-19. Le but de cette standardisation est de permettre d'agrèger des données cliniques du monde entier afin de mieux comprendre la maladie et de préparer des essais cliniques et des stratégies de réponse à grande échelle [243].

Critères d'inclusion :

- Patients hospitalisés dans le service de la réanimation médicale du CHU de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed entre le 1er novembre 2020 et le 31 décembre 2020 ;
- Patients confirmés pour l'infection au SARS-CoV-2 selon les directives provisoires de l'OMS (voir 1.3 de la partie pratique) [244].

Critères de non-inclusion :

- Patients n'ayant pas reçu de test de RT-PCR ;
- Patients dont le résultat du test de RT-PCR est négatif ;
- Femme enceinte.

Critères d'exclusion :

- Patients ne présentant pas de résultats du bilan biologique dans leurs dossiers médicaux.

Les critères d'admission des patients dans le service de réanimation médicale étaient basés sur la note émise par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière le 23 février 2020 (voir annexe II) [242]. Toutefois, durant la seconde vague de la COVID-19 à Tizi-Ouzou, le nombre de patients excédait la capacité du service de réanimation. Par conséquent, certains patients remplissant les critères d'admission en réanimation médicale n'ont pas été admis du fait du manque de place. Les données sur ces patients n'ont donc pas été recueillies.

1.2 Considérations éthiques

Cette étude a été réalisée dans le respect de l'éthique. Le consentement des patients n'a pas été demandé vu la nature rétrospective de l'étude.

1.3 Recueil des données et définitions

Les données ont été collectées rétrospectivement dans le respect de l'anonymat des patients à partir des différentes parties des dossiers médicaux en format papier ou électronique.

Lorsque les informations n'étaient pas claires, elles ont été clarifiées à travers une communication directe avec les médecins du service. Les données ont été analysées par chacun de nous et les désaccords étaient résolus par discussion entre nous et avec l'encadrante.

Les données ont été recueillies en utilisant un formulaire adapté à partir du formulaire standardisé de l'OMS « Global COVID-19 Clinical Platform RAPID CORE CASE REPORT FORM (CRF) » [245], puis retranscrites sur le logiciel IBM SPSS Statistics version 26. En effet, l'OMS recommande d'utiliser le CRF afin de standardiser le recueil des données cliniques des patients COVID-19 hospitalisés et de fournir à l'OMS des données anonymisées relatives aux patients suspectés ou confirmés pour l'infection au SARS-CoV-2 dans le but d'améliorer la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie, d'aider à informer la santé publique et d'émettre des directives de gestion clinique de la pandémie COVID-19 [238,246].

Différentes données ont été recueillies, à savoir des données démographiques, cliniques, radiologiques, biologiques, thérapeutiques ainsi que les comorbidités sous-jacentes, les complications et le devenir des patients. Les différentes variables sont présentées dans l'annexe III.

À partir des données biologiques, plusieurs ratios étaient calculés. En l'occurrence :

- Ratio ASAT/ALAT (*De Ritis ratio*) ;
- Ratio N/L (neutrophiles/lymphocytes) ;
- Ratio P/L (plaquettes/lymphocytes) ;
- Ratio TCAm/TCA_t (temps de céphaline activée du malade/TCA du témoin).

Les paramètres biologiques ont été suivis durant le séjour en réanimation et leur évolution a été comparée entre le groupe d'âge supérieur et le groupe d'âge inférieur, ainsi qu'entre les décédés et les survivants.

Les résultats du scanner thoracique ont été interprétés par des médecins non radiologues. À partir des résultats présentés dans les comptes rendus du scanner thoracique, il n'a été retenu, dans cette étude, que le degré d'atteinte critique exprimé en pourcentage. Ce dernier a été transformé en cinq modalités ordinales suivant les recommandations de la Société Française de Radiologie. Ces modalités se résument ainsi : « minime (< 10%), modéré (10-25%), étendu (25-50%), sévère (50-75%) et critique (> 75%) » [179].

Dans cette étude, il a été défini :

- Cas confirmé d'infection au SARS-CoV-2 : défini selon les directives provisoires de l'OMS. Ces dernières l'ont défini par la positivité du résultat du test d'amplification des acides nucléiques (exemple de la RT-PCR) quels que soient les signes cliniques et les symptômes [244] ;
- Date de début des symptômes : définie par le jour où le premier symptôme a été remarqué ;
- Données à l'admission : il a été recueilli à l'admission, les premières valeurs enregistrées durant le jour calendaire de l'entrée au service de réanimation médicale et le lendemain. Exception faite pour le score de Glasgow (voir l'annexe VI pour avoir plus de détails sur ce score). En effet, certains patients ont été hospitalisés ou transférés au service de réanimation à une heure avancée de la journée. Par conséquent, leurs paramètres cliniques et biologiques n'ont pas été contrôlés jusqu'au lendemain de la rentrée au service de réanimation ;
- Fièvre : définie comme une température axillaire de 37.5 °C ou plus ;
- Surinfection bactérienne : définie selon Cai et al ainsi : « absence d'infection bactérienne au début, mais s'est produite après ou à cause d'infections virales primaires, y compris l'évolution de la maladie (évolution naturelle ou infection iatrogène causée par une intervention médicale, etc.), étayée par des résultats cliniques et/ou des preuves microbiologiques » [247] ;
- Pathologie hépatique chronique : définie selon Kovalic et al ainsi : « patients présentant l'un des diagnostics suivants : cirrhose, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C, maladie alcoolique du foie, stéatose hépatique non alcoolique ou carcinome hépatocellulaire [248] ;

- Pathologie cardiaque chronique, hypertension, diabète, pathologie pulmonaire chronique, asthme, pathologie rénale chronique, néoplasie, pathologie neurologique chronique, syndrome de détresse respiratoire aigu, état de choc, arythmie cardiaque, arrêt cardiaque, pneumonie, hémorragie, anémie, atteinte rénale aiguë, atteinte hépatique aiguë, accident vasculaire cérébrale, oxygénothérapie, ventilation non invasive, ventilation invasive, administration de liquide par voie orale/gastrique et administration de soluté par voie intraveineuse ont été définis selon le guide de remplissage du CRF de l'OMS « Rapid Core CRF Completion Guidance » (voir annexe V) [249] ;
- Défaillance multiviscérale : défini par la présence d'au moins deux complications ;
- Anomalies des paramètres biologiques : définis pour chaque paramètre biologique par des résultats en dehors des valeurs normales affichées dans les fiches techniques des automates (voir les valeurs normales dans l'annexe VI) ;
- Groupe d'âge inférieur : regroupe tous les patients dont l'âge est inférieur ou égal à la médiane d'âge ;
- Groupe d'âge supérieur : regroupe tous les patients dont l'âge est supérieur à la médiane d'âge ;
- Survivant : défini par la sortie du patient vivant du service de réanimation médicale ;
- Décédé : défini par le décès du patient dans le service de réanimation médicale.

1.4 Matériels et techniques d'analyse

1.4.1 Test de RT-PCR pour le diagnostic de la COVID-19

Le test de confirmation du diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2 a été réalisé au niveau du laboratoire de diagnostic moléculaire de la COVID-19 localisé dans la faculté de médecine de l'Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Ce laboratoire qualifié par l'Institut Pasteur d'Algérie est opérationnel depuis le 1er avril 2020.

Le protocole détaillé de diagnostic a été décrit autre part [250]. Brièvement, des échantillons d'écouvillonnage naso-pharyngé ont été prélevés au niveau du CHU de Tizi-Ouzou pour les patients suspectés pour la COVID-19, puis acheminés au laboratoire de diagnostic moléculaire de la COVID-19 à l'aide des glacières conformément aux modalités d'acheminement des prélèvements biologiques dictées dans le Plan de Préparation et de Riposte à la Menace de l'Infection Coronavirus COVID-19 publié par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière le 22 janvier 2020 [251]. Les échantillons ont été homogénéisés par un vortex, puis laissés se décanter pendant quelques minutes. L'ARN du SARS-CoV-2 a été,

ensuite, extrait par le système automatique par billes magnétiques de Biocomma M32. À la suite de l'extraction, le master mix a été préparé en utilisant le kit de qRT-PCR SANSURE BIOTECH Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic acid diagnostic kit et le cycle d'amplification a été, par la suite, lancé en utilisant le Mic Real-Time PCR System ou le Applied Biosystems™ ABI 7500 Real-Time PCR System conformément au protocole recommandé par le fabricant [252]. Ce kit est basé sur la technologie multiplex en temps réel qualitative.

Une valeur seuil de cycle (valeur Ct) inférieure à 38 pour les deux gènes (ORF1-ab et N) a été définie comme un résultat de test positif, et une valeur Ct de 38 ou plus a été définie comme un test négatif. Un recontrôle a été effectué quand uniquement l'un des deux gènes était positif. Lorsque la valeur Ct est comprise entre 35 et 40 cycles, le résultat est rendu avec la mention « PCR positive tardive à la limite de détection, à confronter au contexte clinico-épidémiologique » et lorsque la valeur Ct était inférieure à 23 cycles, le résultat était rendu avec la mention « contagiosité élevée ».

1.4.2 Analyses biologiques sanguines

Les analyses biologiques sanguines de routine ont été réalisées au niveau de l'hôpital de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed. L'annexe VI regroupe les différents principes des méthodes utilisées par les automates pour l'analyse des paramètres biologiques.

1.4.3 Équipement et consommable pour la prise en charge des patients COVID-19

Équipement de prise en charge des malades :

- Respirateur de réanimation Dräger avec filtres antimicrobiens pour la ventilation non invasive et la ventilation invasive ;
- Moniteur de surveillance multiparamétrique (7 paramètres) ;
- Seringue auto épuisée (4 seringues par malade) ;
- Manomètre d'aspiration avec bocal et tuyauterie ;
- Manomètre d'oxygène avec barboteur ;
- Sondes d'intubation, sondes d'aspiration et sondes naso-gastriques ;
- Thermomètres ;
- Stéthoscopes ;
- Capteur de débit et transducteurs pour pression artérielle systémique invasive ;
- Ballon autoremplisseur ;
- Circuit patient à usage unique pour ventilation mécanique ;
- Lame et laryngoscope Macintosh ;
- Lunettes à oxygène de débit entre 0.5 et 5 L/min ;
- Masque à oxygène de débit entre 5 et 8 L/min ;
- Masque à oxygène avec réserve de débit au-dessus de 8 L/min (uniquement en l'absence de respirateur) ;
- Canules de Guedel.

Consommable pour chaque lit de malade :

- Cathéters artériels ;
- Cathéters pour voie veineuse centrale.

1.5 Analyse statistique

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques des patients COVID-19 admis en réanimation médicale. De ce fait, aucun calcul statistique de taille d'échantillon n'a été effectué et la taille de l'échantillon était égale au nombre de patients traités pendant la période d'étude. Cependant, étant donné que la cohorte de patients de notre étude n'a pas été dérivée d'une sélection aléatoire, toutes les statistiques sont considérées comme étant uniquement descriptives. Par ailleurs, les analyses n'ont pas été ajustées pour des comparaisons multiples et étant donné le potentiel d'erreur de type I, les résultats doivent être interprétés comme exploratoires et descriptifs.

Aucune imputation n'a été faite pour les données manquantes. En effet, les calculs de distribution des données étaient basés sur les données disponibles pour les variables concernées.

Les tranches d'âge ont été définies conformément au plan d'analyse statistique élaboré par l'OMS. Par ailleurs, l'analyse statistique de notre étude était inspirée de ce plan [243].

Les variables continues ont été présentées en moyenne et en écart-type (SD) ou en médiane et écart interquartile (EI) en fonction de leur distribution ; la Normalité était vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de nombres de patients et de pourcentages à l'exception du taux de mortalité. Le test de Clopper-Pearson a été utilisé pour le calcul de l'intervalle de confiance (IC) à 95% pour ce dernier.

Les fréquences des différents groupes sanguins des patients inclus dans cette étude ont été comparées avec les fréquences représentant ceux de la population algérienne.

Le test U de Mann-Whitney était utilisé pour comparer les variables continues non paramétriques, tandis que le test de Student était utilisé pour la comparaison des variables continues paramétriques. Le test de χ^2 ou le test exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles comme adéquat.

Le test de corrélation de Spearman a été utilisé pour le calcul des corrélations.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour développer une fonction de survie et le test de log-rank a été utilisé pour comparer les courbes.

La régression logistique binaire univariée a été utilisée pour déceler les facteurs de risque de complication par l'atteinte rénale aiguë durant le séjour en réanimation médicale.

Des analyses univariées pour identifier les facteurs associés au décès par COVID-19 ont été réalisées par le modèle à risque proportionnel de Cox.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et la signification statistique a été défini comme une valeur $P < 0.05$.

Les données recueillies ont été informatisées et analysées par le logiciel SPSS®, version 26 et le logiciel Microsoft Excel® version 16.0. Une carte thermique présentant la corrélation de Spearman entre les différents paramètres biologiques à l'admission a été générée par le logiciel R – version 4.1.1.

2 Résultats

2.1 Inclusion

Du 1^{er} novembre 2020 au 31 décembre 2020, 62 patients ont été hospitalisés dans le service de réanimation médicale de l'hôpital de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed. Parmi eux, 52 patients avaient un résultat positif du test de RT-PCR. À la suite de l'exclusion des patients pour lesquels les données du bilan biologique étaient indisponibles, la cohorte finale étudiée comportait 49 patients (voir figure 11).

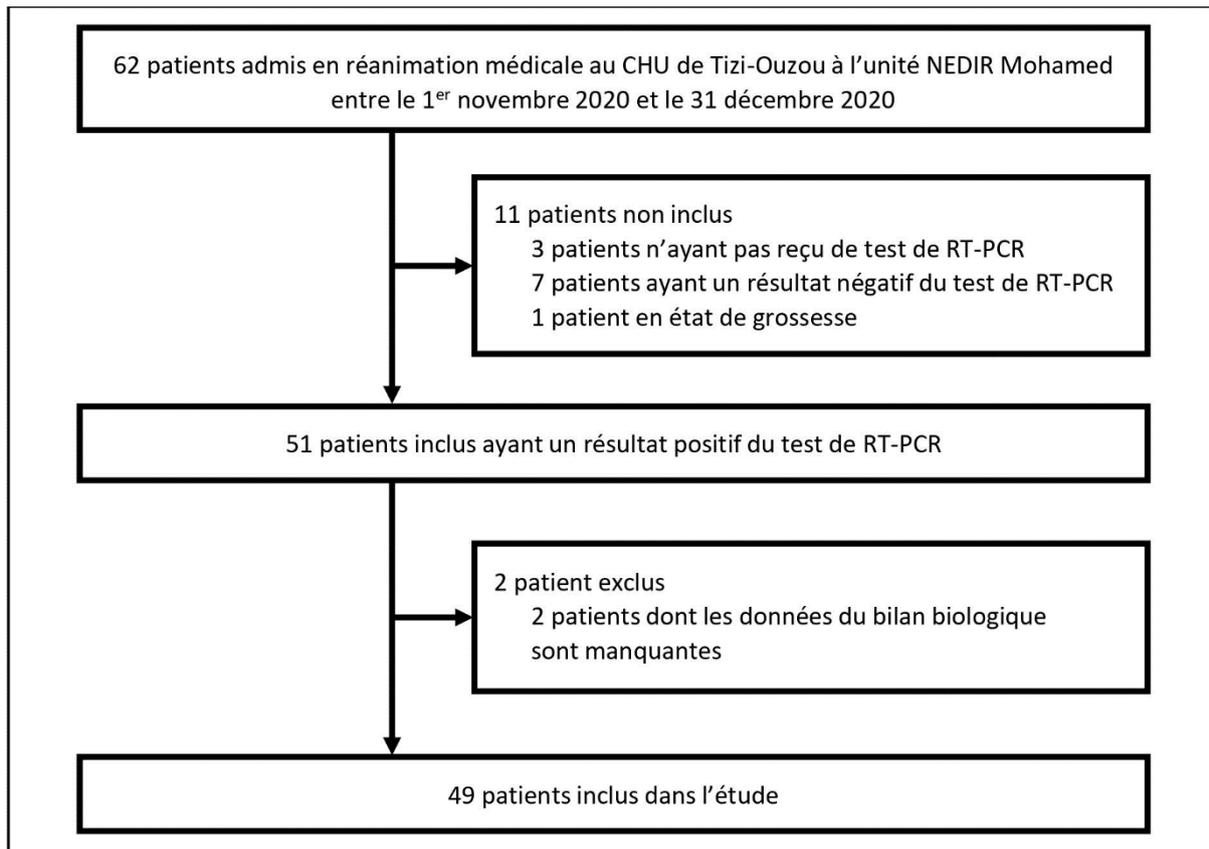


Figure 11 : diagramme en flux. CHU, centre hospitalo-universitaire ; RT-PCR, *reverse transcription-polymerase chain reaction*

Tous les patients inclus dans l'étude étaient des cas d'infections communautaires et non nosocomiales. Par ailleurs, il s'agissait des cas d'infection non importés, mais locaux ; les patients étaient des résidents de la wilaya de Tizi-Ouzou ou des communes proches de celle-ci. Il convient aussi de mentionner qu'aucun patient n'était vacciné contre la COVID-19.

2.2 Caractéristiques générales de la population étudiée

2.2.1 Caractéristiques démographiques

2.2.1.1 Sexe

Il a été observé une prédominance masculine ($P = 0.003$) avec 35 (71.4%) hommes et 14 (28.6%) femmes (voir figure 12). Le sexe ratio était, donc égale à 2.5.

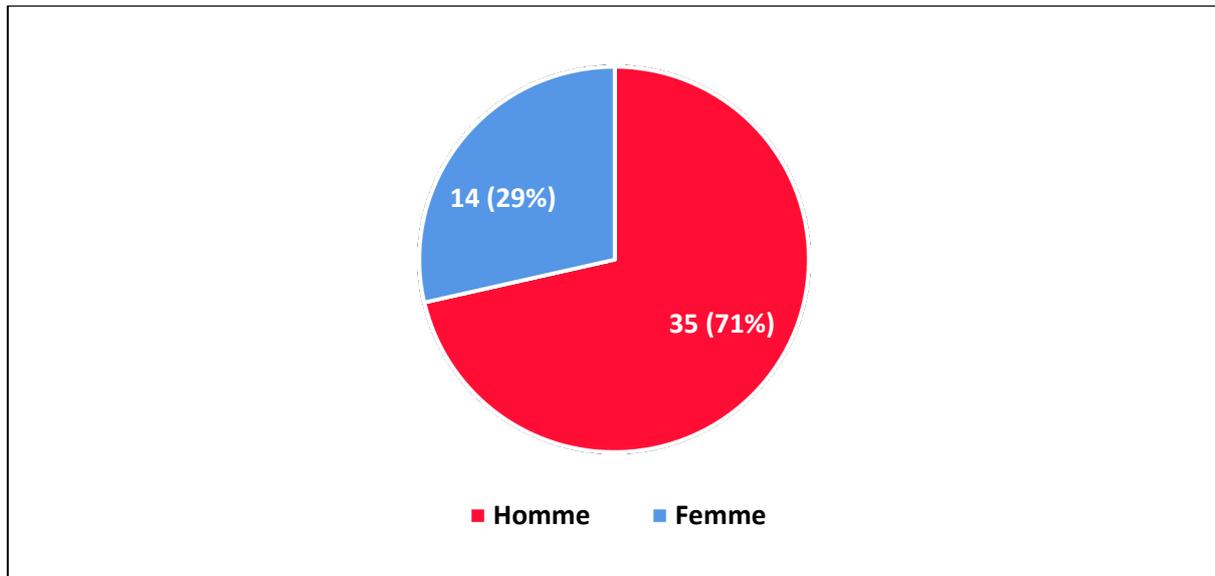


Figure 12 : répartition des patients COVID-19 selon le sexe. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

La fréquence du sexe masculin dans le groupe d'âge inférieur était de 23/25 (92%) contre 12/24 (50%) dans le groupe d'âge supérieur. En effet, la répartition des patients selon leur sexe était significativement différente entre le groupe d'âge supérieur et le groupe d'âge inférieur ; la valeur P était égale à 0.01.

2.2.1.2 Âge

La population de notre étude était représentée par des patients adultes dont les deux extrêmes d'âge étaient de 37 ans et de 96 ans. Autrement dit, la population pédiatrique et adolescente était totalement absente.

L'âge médian était de 71 (62.5-80) ans et la tranche d'âge médiane était celle de 66 à 75 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était de 76-100 ans avec 18 (37%) patients. Elle a été suivie par la tranche d'âge de 66 à 75 ans, puis la tranche d'âge de 46 à 65 ans avec 17 (35%) et 9 (18%) patients respectivement.

La tranche d'âge la moins touchée était celle de 18 à 45 ans avec 5 (10%) patients (voir figure 13).

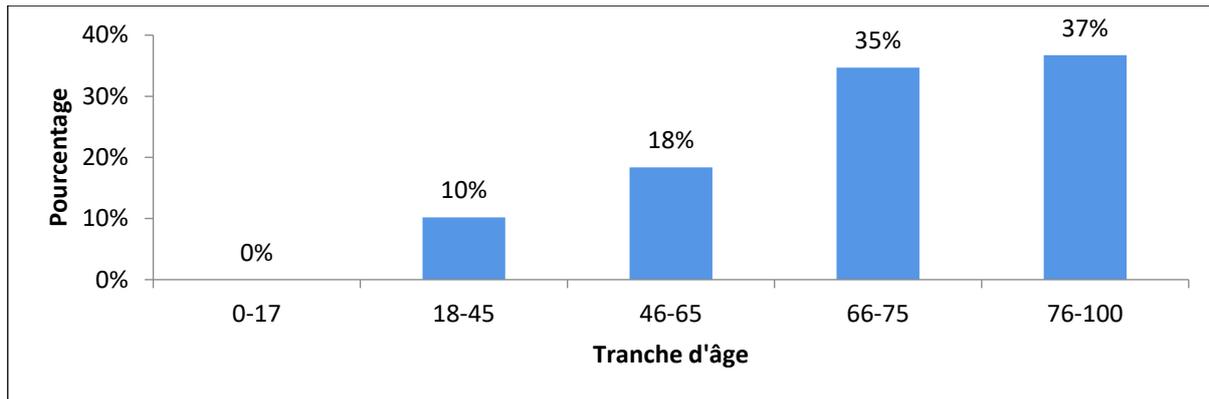


Figure 13 : répartition des cas de COVID-19 en fonction des tranches d'âge. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

2.2.2 Résumé des données d'hospitalisation

Sur la période qui s'étend du 24 octobre 2020 jusqu'au 26 décembre 2020, il a été constaté qu'au cours de la première et la dernière semaine, le nombre de patients hospitalisés était le plus faible, à savoir 3/49 (6%) patients pour chacune des deux semaines. Par contre, durant la semaine du milieu de la période mentionnée, en l'occurrence, la semaine qui s'étend du 22 au 28 novembre 2020, le nombre de patients hospitalisés enregistré était le plus élevé, à savoir 8/49 (16%) patients (voir figure 14).

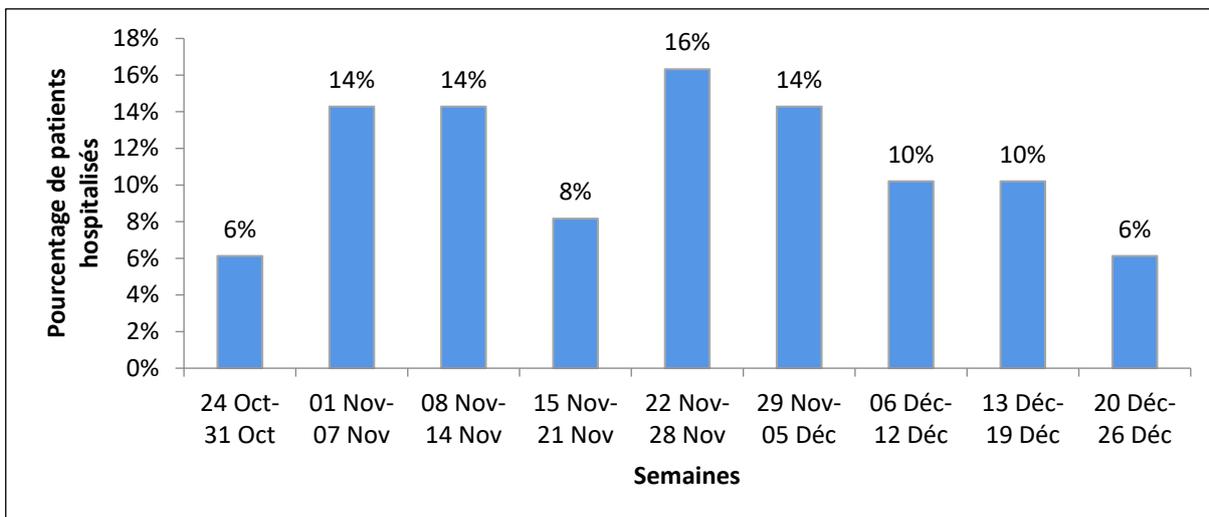


Figure 14 : répartition des patients COVID-19 en fonction de leur semaine d'hospitalisation. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

La durée médiane entre l'hospitalisation et le diagnostic par la qRT-PCR était de 2 (1-3.25) jours et la durée médiane entre le début des symptômes et la réalisation du scanner thoracique était de 5.5 (3-8.25) jours.

La durée médiane entre l'hospitalisation et le début des symptômes était de 7 (4-11) jours. Par ailleurs, 18/49 (37%) patients ont été transférés au service de réanimation médicale durant le

même jour que leur hospitalisation. En outre, la durée médiane entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation était 1 (0-5) jour.

En moyenne, les patients séjournaient 8.68 (SD = 5.11) jours à l'hôpital avec une durée médiane de 5 (2-7) jours de séjour en réanimation médicale. La figure 15 présente la chronologie des principaux événements ayant suivi l'apparition du premier symptôme de COVID-19.

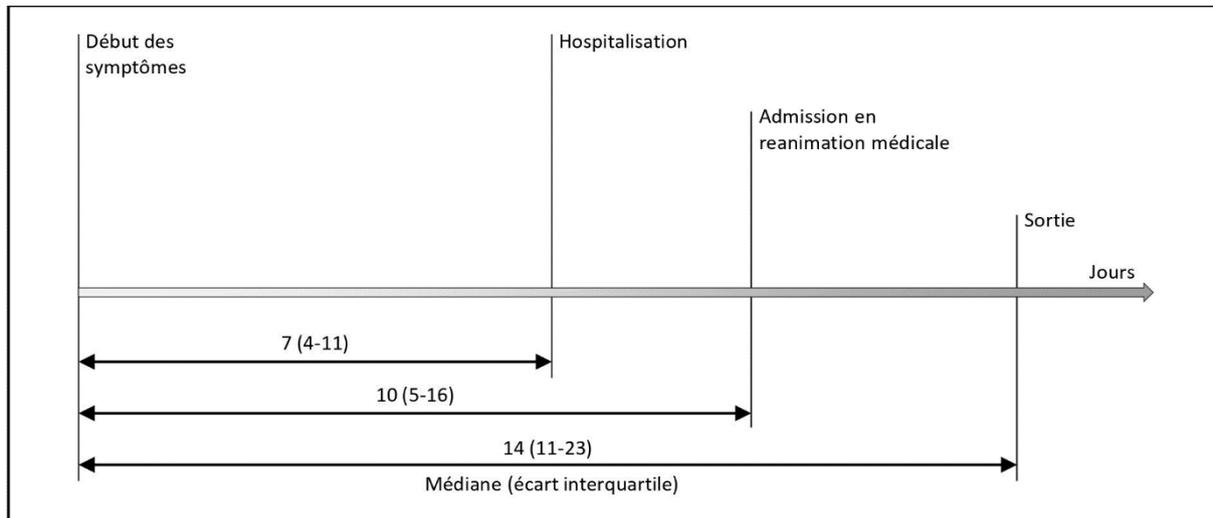


Figure 15 : chronologie des événements après le début des symptômes

2.2.3 Comorbidités

Il a été trouvé que 34/49 (69%) patients avaient au moins une comorbidité dont 15/49 (31%) patients ayant uniquement une seule comorbidité (voir figure 16).

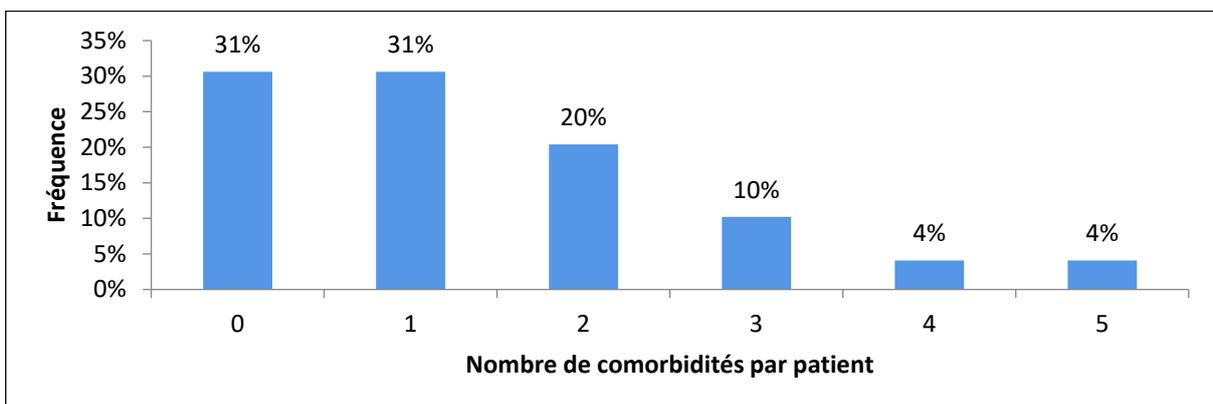


Figure 16 : distribution de la fréquence des patients COVID-19 en fonction du nombre de comorbidités par patient. COVID-19, coronavirus disease 2019

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient, en premier lieu, l'hypertension artérielle avec 19/49 (39%) patients, suivie du diabète avec 14 (29%) patients et des cardiopathies chroniques avec 11/49 (22%) (voir figure 17).

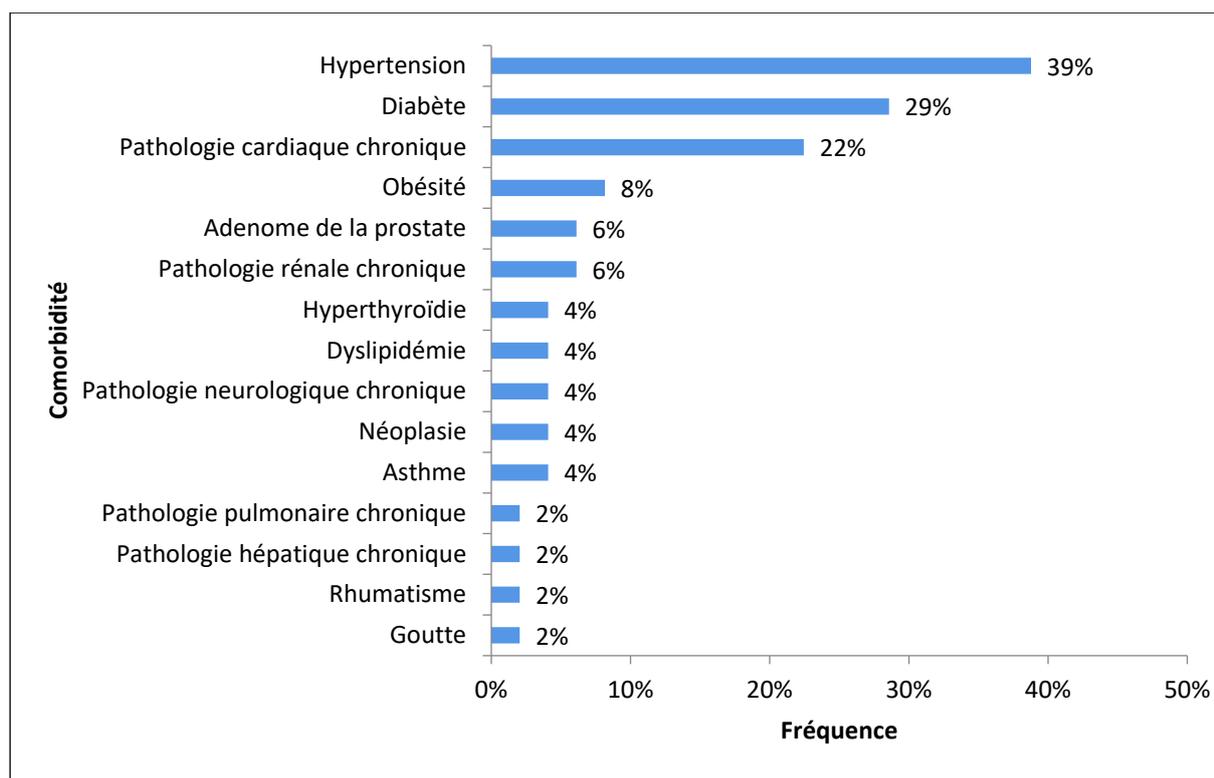


Figure 17 : fréquence des différentes comorbidités chez les patients COVID-19. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

L'hypertension artérielle était significativement plus fréquente chez le groupe d'âge supérieur que chez le groupe d'âge inférieur ($P = 0.030$). En effet, tandis qu'uniquement 6/25 (24%) patients parmi le groupe d'âge inférieur avaient l'hypertension artérielle, 19/24 (79.27%) patients parmi le groupe d'âge supérieur l'avait.

2.2.4 Groupes sanguins

Le groupe sanguin majoritaire était le groupe A avec une fréquence de 13/22 (59.1%) patients. La fréquence du groupe O était de 6/22 (27.3%) patients. Le groupe sanguin B et AB étaient moins fréquents que les deux premiers. Par ailleurs, ces fréquences ne sont pas significativement différentes par rapport à la population algérienne ($P = 0.070$).

Dans cette cohorte, le rhésus positif était significativement dominant par rapport au rhésus négatif ($P = 0.033$) ; 16/22 (72.7%) patients avaient un rhésus positif contre 6/22 (27.3%) patients avec un rhésus négatif (voir tableau 14).

Tableau 13 : tableau croisé entre la fréquence du groupe sanguin dans cette étude et dans l'Algérie et la fréquence du rhésus des patients COVID-19 dans cette étude

	Rhésus -	Rhésus +	Total	Fréquence selon Aireche et Benabadji
O	3 (13.6%)	3 (13.6%)	6 (27.3%)	1969 (44%)
A	3 (13.6%)	10 (45.5%)	13 (59.1%)	1450 (33%)
B	0 (0%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	811 (18%)
AB	0 (0%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	214 (05%)

Total	6 (27.3%)	16 (72.7%)	22 (100%)	4444 (100%)
--------------	-----------	------------	-----------	-------------

L'étude de Aireche et Benabadji montre la fréquence des différents groupes sanguins en Algérie en 1994. Abréviations : COVID-19, *coronavirus disease 2019* (253)

En s'intéressant à la répartition du besoin de la ventilation non invasive selon le groupe sanguin des patients COVID-19, il a été constaté une différence significative entre cette répartition ($P = 0.007$). En effet, concernant le groupe sanguin O, la figure 18 montre qu'aucun patient n'avait nécessité une VNI. Par contre, pour le groupe sanguin A, la fréquence des patients ayant recouru à la VNI était de 8/13 (61.54%).

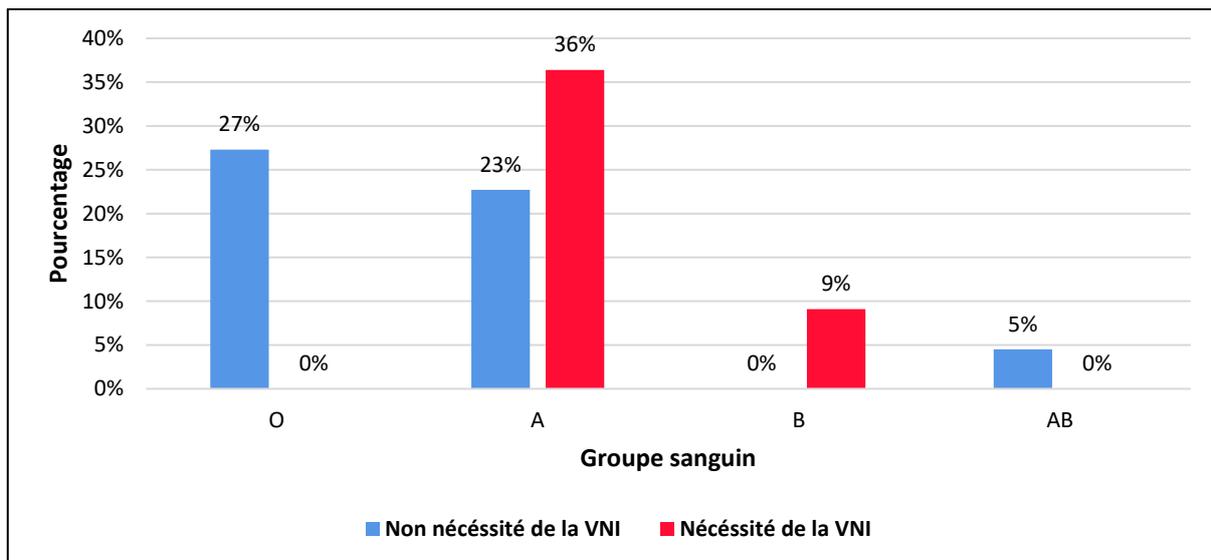


Figure 18 : distribution de la nécessité de la ventilation non invasive à l'admission en fonction du groupe sanguin des patients COVID-19. COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; VNI, ventilation non invasive

2.3 Caractéristiques de la population à l'admission à la réanimation médicale

2.3.1 Symptômes

La fréquence des patients asymptomatiques à l'admission en réanimation médicale était de 7/49 (14.3%) patients.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient d'abord la dyspnée : 28/49 (57%) patients, la fièvre : 16/49 (33%), puis l'altération de la conscience : 14/49 (29%). Les symptômes les moins fréquents étaient les douleurs thoraciques et l'éruption cutanée avec une fréquence de 1/49 (2%) patients pour chacun des deux symptômes (voir figure 19).

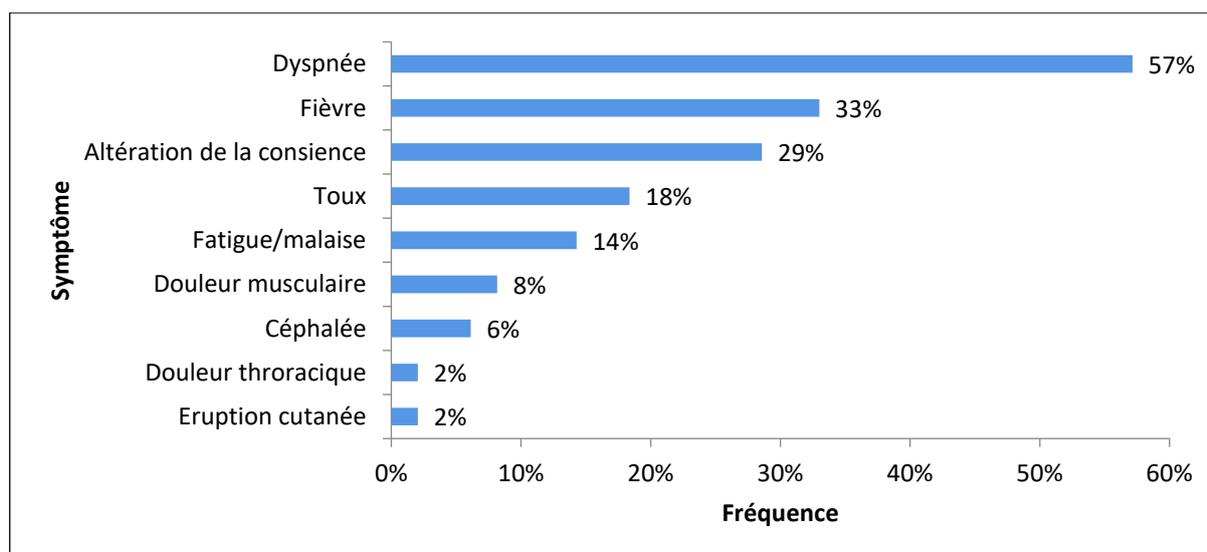


Figure 19 : fréquence de différents symptômes chez les patients COVID-19 à l'admission à la réanimation médicale. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

La fréquence de l'altération de la conscience était significativement plus importante dans le groupe d'âge supérieur que dans le groupe d'âge inférieur ($P = 0.047$) ; 10/24 (41.67%) patients dans le groupe d'âge supérieur contre 4/25 (16%) patients dans le groupe d'âge inférieur.

2.3.2 Paramètres vitaux et soins de support

Les résultats des signes vitaux à l'admission sont résumés dans le tableau 15.

Tableau 14 : résumé des principaux résultats des signes vitaux des patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale

Signe vital	Moy (SD) / Me (EI)	Minimum trouvé	Maximum trouvé	Seuil	Fréquence Nb/Nb total (%)
Température °C	37.86 (1.19)	35.7	39.5	>37.5	11/16 (68.75)
Fréquence cardiaque Bt/mn	101.5 (20.02)	64	145	>100	13/26 (50)
TA systolique mmHg	124.5 (110-132.5)	80	220	>140	3/30 (10)
TA diastolique mmHg	70 (63.5-80)	40	120	>90	2/30 (6.67)
SpO2 %	62.4 (18.164)	39	90	<90	19/20 (95)

Le nombre de patients pour lesquels la température était supérieure à 37.5 °C à l'admission était supérieur à la moitié (11/16 (68.75%)) des patients pour lesquels les données étaient disponibles. Par ailleurs, presque la totalité des patients (19/20 (95%)) pour lesquels les données étaient disponibles avait une SpO2 inférieure à 90% à l'admission. Abréviations : Bt, battements ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; EI, écart interquartile ; Me, médiane ; Moy, moyenne ; Nb, nombre ; SD, standard deviation (écart type) ; SpO2, saturation pulsée en oxygène ; TA, tension artérielle

Le nombre de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute à l'admission était significativement différent entre le groupe d'âge supérieur et le groupe d'âge inférieur ($P = 0.047$). En effet, le nombre était de 5/13 (38.46%) pour le groupe d'âge inférieur, contre 8/13 (61.54%) pour le groupe d'âge supérieur.

La valeur médiane du score de Glasgow était de 11 (4-15). Par ailleurs, uniquement 1/12 (8.33%) patient avait un score de Glasgow de 3.

A l'admission, 9/49 (18%) patients étaient traité par des médicaments inotropes ou vasopresseurs (voir figure 20).

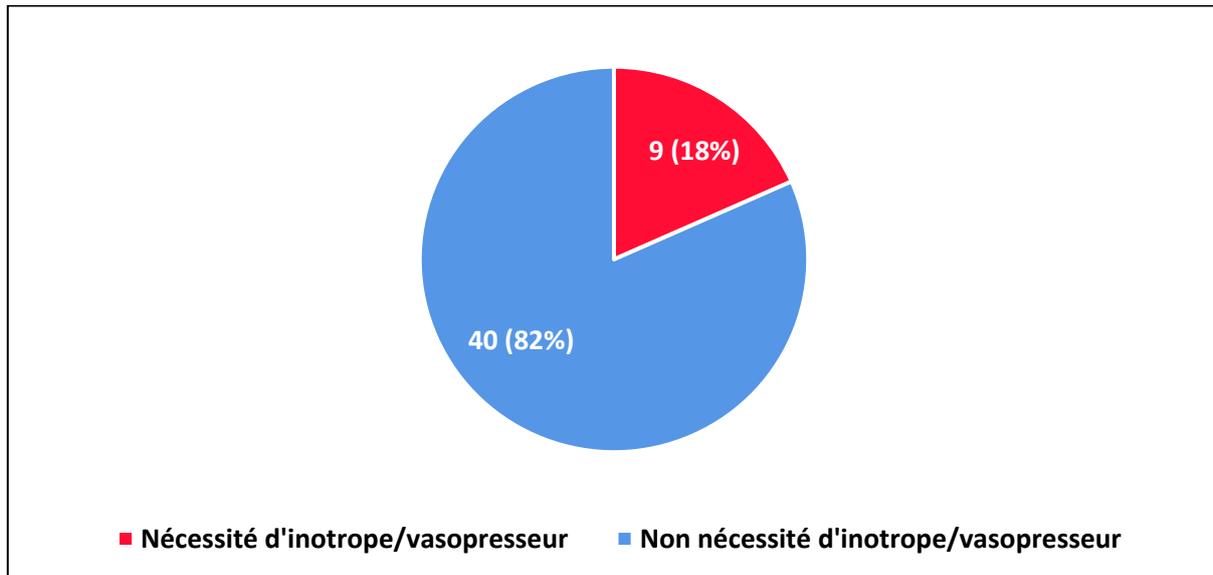


Figure 20 : répartition des patients COVID-19 selon l'administration d'inotrope/vasopresseur à l'admission en réanimation médicale. COVID-19, coronavirus disease 2019

La fréquence des patients ayant reçu une oxygénothérapie à l'admission était de 46/49 (94%) patients (voir figure 21).

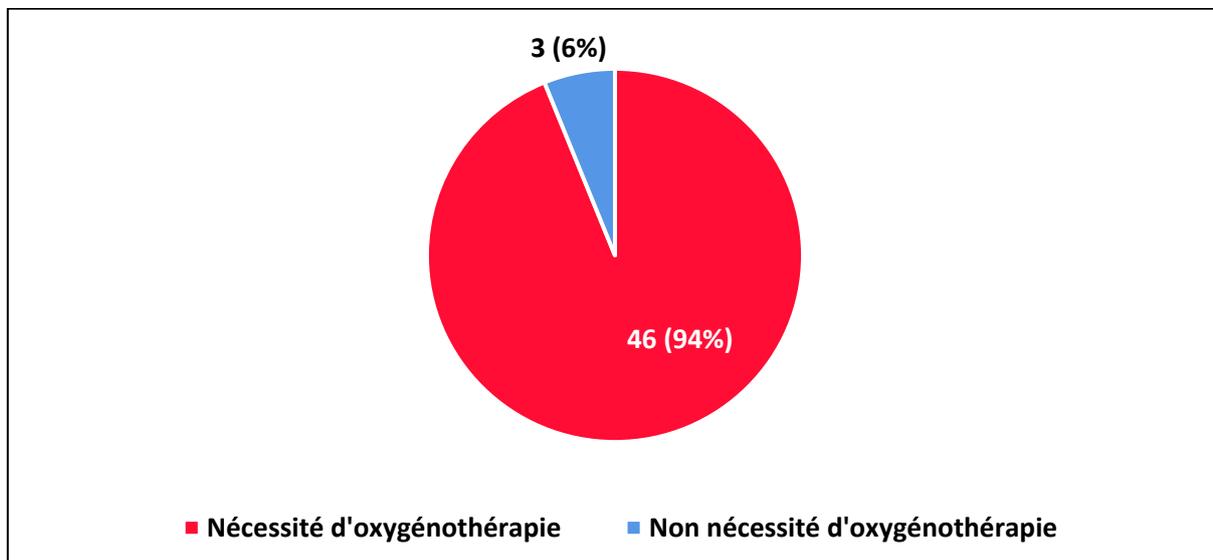


Figure 21 : répartition des patients COVID-19 selon l'administration de l'oxygénothérapie à l'admission en réanimation médicale. COVID-19, coronavirus disease 2019

La moitié (25/49 ; 51%) des patients avaient nécessité une ventilation non invasive lors de leur admission en réanimation médicale (voir figure 22).

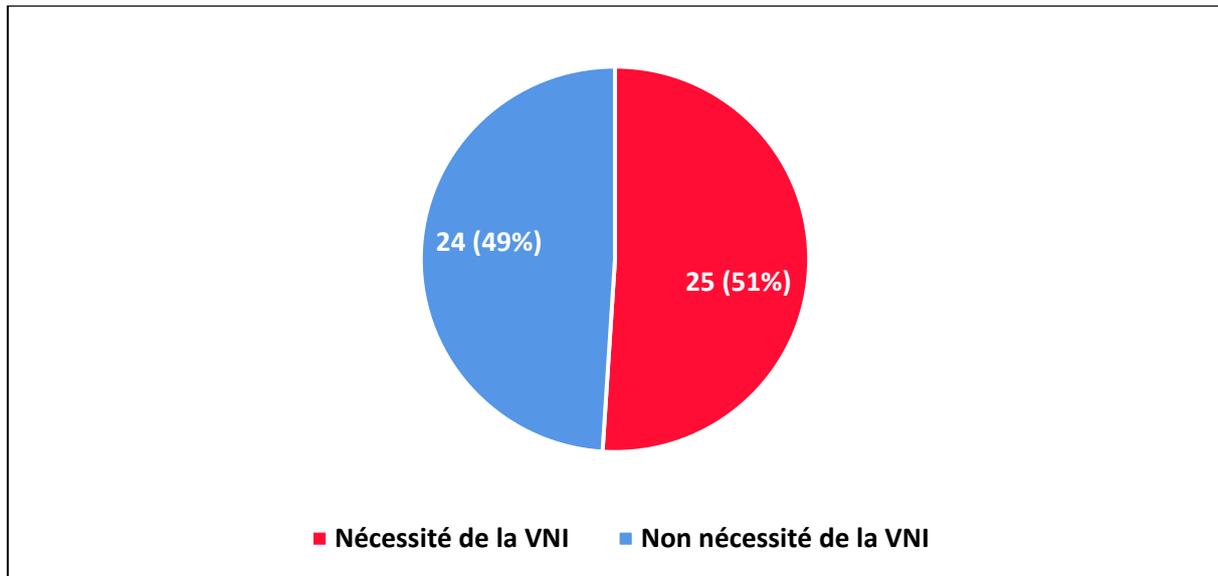


Figure 22 : répartition des patients COVID-19 selon le traitement par la ventilation non invasive à l'admission en réanimation médicale. COVID-19, *coronavirus disease 2019* VNI, ventilation non invasive

Le recours à la ventilation non invasive à l'admission était significativement plus important chez les patients du sexe masculin que chez les patients du sexe féminin ($P = 0.047$). Tandis que seulement 4/14 (28.57%) femmes avaient été traitées par la VNI, 21/35 (60%) hommes avaient reçu la VNI (voir la figure 23).

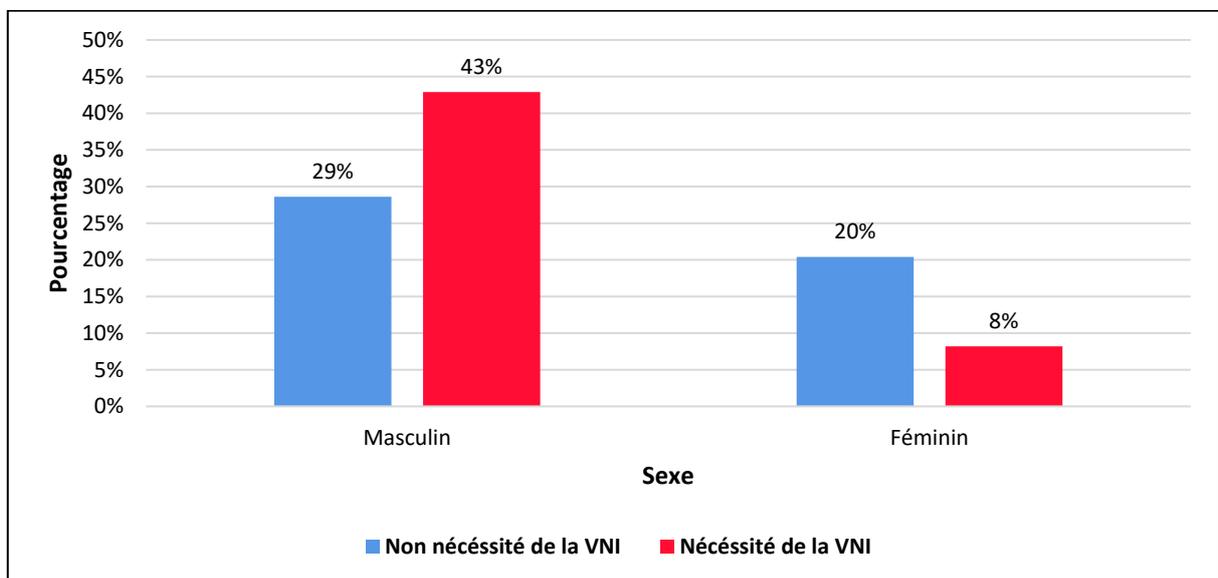


Figure 23 : distribution de la nécessité de la ventilation non invasive à l'admission en fonction du sexe des patients COVID-19. COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; VNI, ventilation non invasive

La fréquence des patients traités par la ventilation invasive à l'admission était de 15/49 (31%) patients (voir figure 24).

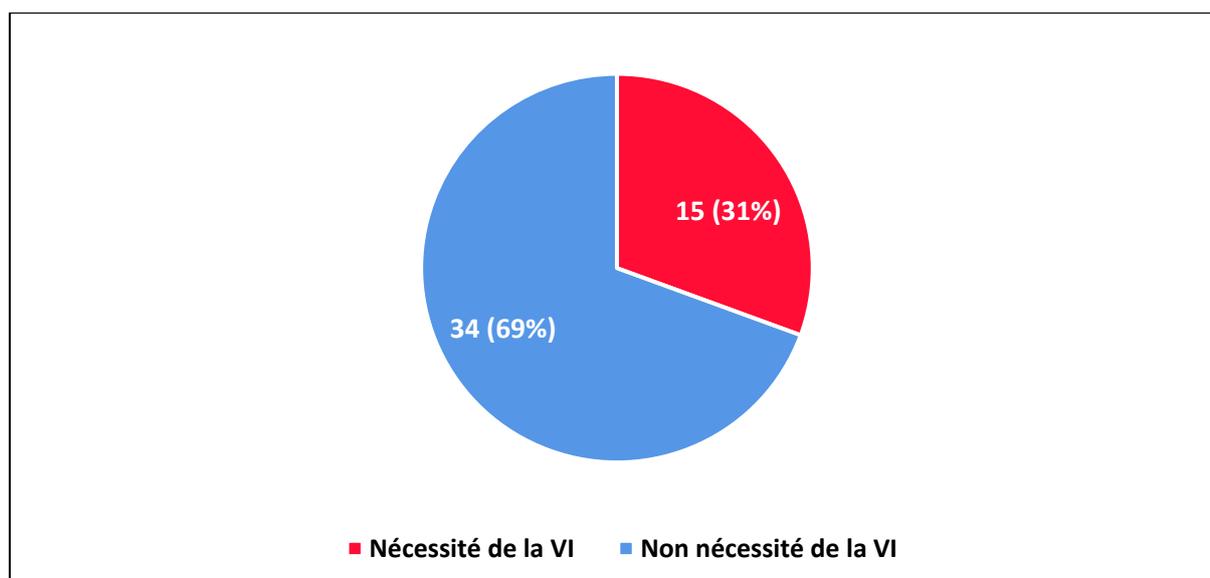


Figure 24 : répartition des patients COVID-19 selon le traitement par la ventilation invasive à l'admission en réanimation médicale. COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; VI, ventilation invasive

Contrairement à la VNI, la VI n'est pas significativement plus fréquente chez les patients du sexe masculin ($P = 0.502$).

Le recours à la ventilation invasive était significativement plus important chez les patients présentant un adénome de la prostate, un état de choc, une surinfection bactérienne ou une altération de la conscience ($P = 0.025$, $P = 0.026$, $P = 0.025$ et $P = 0.017$ respectivement).

2.3.3 Paramètres biologiques

Le tableau 16 présente les résultats d'analyse des paramètres biologiques de routine chez les patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale. Il présente aussi une comparaison des résultats du groupe d'âge inférieur avec les résultats du groupe d'âge supérieur. Les paramètres pour lesquels les résultats étaient significativement différents entre les deux groupes étaient l'hémoglobine, le taux de globule rouge, le taux de lymphocytes, l'hématocrite, l'urémie et le ratio neutrophiles/lymphocytes. La valeur P de ces derniers est marquée par un astérisque.

Tableau 15 : résultats biologiques des patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale

Paramètre biologique	Total (N = 49)	Groupe d'âge		Valeur P
		Inférieur (n = 25)	Supérieur (n = 24)	
Hémoglobine g/dL	13.5 (12.5-15)	14.15 (13.13-14.33)	13 (11.15-14.1)	0.018*
<13 Nb/Nb total (%)	15/43 (34.88)	5/22 (22.72)	10/21 (47.62)	0.116
Taux de leucocytes *10³/μL	12.71 (9.12-22.02)	13.07 (9.02-19.25)	12.43 (8.82-22.80)	0.827
<4 Nb/Nb total (%)	2/43 (4.65)	1/22 (4.54)	1/21 (4.76)	1.000
>10 Nb/Nb total (%)	31/43 (72.09)	16/22 (72.73)	15/21 (71.43)	1.000
Taux de globules rouges *10⁶/μL	4.71 (4.09-5.11)	4.82 (4.40-5.24)	4.44 (3.8-4.93)	0.037*
<4.5 Nb/Nb total (%)	17/43 (39.53)	6/22 (27.27)	11/21 (52.38)	0.124

Taux de plaquettes *10³/μL	231 (177-367)	225 (181.5-387.25)	241 (156-352)	0.894
<150 Nb/Nb total (%)	5/43 (12.63)	2/22 (9.09)	3/21 (14.29)	0.664
Taux de lymphocytes *10³/μL	0.78 (0.43-1.21)	1.1 (0.75-1.57)	0.65 (0.4-0.87)	0.015*
<1.5 Nb/Nb total (%)	35/42 (83.33)	16/21 (76.19)	19/21 (90.48)	0.410
>4 Nb/Nb total (%)	2/42 (4.76)	2/21 (9.52)	0/21 (0.00)	0.238
Taux de neutrophiles *10³/μL	11.24 (6.93-17.55)	11.71 (6.44-14.95)	11.08 (7.67-21.10)	0.322
<2 Nb/Nb total (%)	2/41 (4.88)	2/21 (9.52)	0/20 (0.00)	0.488
>7.5 Nb/Nb total (%)	29/41 (83.67)	13/21 (61.90)	16/20 (80.00)	0.306
Hématocrite %	41.4 (38.3-43)	41.95 (39.95-44.33)	40.2 (36.3-41.85)	0.045*
Ratio Neutrophiles/Lymphocytes	13.44 (8.13-23.95)	9.15 (6.71-13.99)	22.63 (9.80-32.05)	0.007*
Ratio Plaquettes/Lymphocytes	0.3425 (0.194-0.46)	0.23 (0.18-0.39)	0.37 (0.24-0.58)	0.053
CRP mg/L	195 (107-305)	178.5 (44-278.5)	273.9 (NA)	0.307
>6 Nb/Nb total (%)	11/11 (100)	8/8 (100.00)	3/3 (100.00)	NA
D-dimère μg/L	918 (204-1257)	519.53 (NA)	918 (327.5-1763.28)	0.439
>500 Nb/Nb total (%)	4/7 (57.14)	1/2 (50.00)	3/5 (60.00)	1.000
TP %	74 (64-88.5)	74 (66-90.5)	72 (64-86)	0.475
<70 Nb/Nb total (%)	15/36 (41.67)	7/17 (41.18)	8/19 (42.11)	1.000
TCA s	29 (27-33)	28 (26.5-35.75)	29 (NA)	0.791
>36s Nb/Nb total (%)	1/9 (11.11)	1/6 (16.67)	0/3 (0.00)	1.000
Ratio TCA malade/TCA témoin	1.0741 (1.00-1.22)	1.04 (0.98-1.47)	1.0741 (NA)	0.791
Taux de fibrinogène g/l	5.47 (3.9-7.6)	4.69 (3.53-6.32)	7.6 (NA)	0.157
<2 Nb/Nb total (%)	0/7 (0)	0/4 (0.00)	0/3 (0.00)	NA
>4 Nb/Nb total (%)	5/7 (71.42)	2/4 (50.00)	3/3 (100.00)	0.429
ALAT UI/L	33.5 (23-56.25)	35 (22.5-56.5)	29 (23-53.5)	0.894
>55 Nb/Nb total (%)	6/22 (27.27)	4/13 (30.77)	2/9 (22.22)	1.000
ASAT UI/L	56 (37.75-74.25)	58 (33.5-80)	47 (40.5-68.5)	0.350
>34 Nb/Nb total (%)	17/22 (77.27)	9/13 (69.23)	8/9 (88.89)	0.360
Ratio ASAT/ALAT	1.5864 (1.06-2.01)	1.37 (1.05-2.02)	1.74 (1.05-2.15)	0.885
BT mg/L	7.7 (5.8-9)	6.85 (5.6-9.75)	8 (8-8)	0.617
>12 Nb/Nb total (%)	0/7 (0)	0/6 (0.00)	0/1 (0.00)	NA
BD mg/L	3.4 (3-5)	3.3 (2.75-5.25)	4 (4-4)	0.617
>3 Nb/Nb total (%)	5/7 (71.42)	4/6 (66.67)	1/1 (100.00)	1.000
Taux d'albumine g/L	22 (20.25-27.75)	23 (22/28)	21 (19.5-29.5)	0.445
<34 Nb/Nb total (%)	18/20 (90)	10/11 (90.91)	8/9 (88.89)	1.000
Créatininémie mg/L	12 (8-20.65)	10 (8-14.9)	14.65 (8-25.98)	0.180
>13 Nb/Nb total (%)	21/45 (46.67)	9/23 (39.13)	12/22 (54.55)	0.376
Urémie g/L	0.635-0.39-1.19)	0.47 (0.36-0.67)	0.98 (0.46-1.68)	0.007*
>0.5 Nb/Nb total (%)	24/44 (54.54)	9/23 (39.13)	15/21 (71.43)	0.040*
Natrémie mmol/L	136 (132-142)	135 (131.5-142)	137 (131.25-142.5)	0.609
<135 Nb/Nb total (%)	15/43 (34.88)	8/21 (38.10)	7/22 (31.82)	0.755
>145 Nb/Nb total (%)	5/43 (11.63)	1/21 (4.76)	4/22 (18.18)	0.345
Kaliémie mmol/l	4.3 (4.07-4.75)	4.2 (3.7-4.62)	4.42 (4.1-5.15)	0.151

<3.5 Nb/Nb total (%)	4/43 (9.30)	3/21 (14.29)	1/22 (4.55)	0.345
>5 Nb/Nb total (%)	8/43 (18.60)	2/21 (9.52)	6/22 (27.27)	0.240
Glycémie g/l	1.85 (1.49-2.43)	1.73 (1.148-2.53)	1.87 (1.75-2.29)	0.182

ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; BD, bilirubine directe ; BT, bilirubine totale ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; CRP, *C reactive protein* ; NA : non applicable ; Nb, nombre ; TCA, temps de céphaline activée ; TP, taux de prothrombine
*, marque les valeurs P inférieures à 0.05

Dans cette cohorte, selon la carte thermique des corrélations de Spearman des résultats du bilan biologique à l'admission, la plupart des marqueurs ont montré des corrélations faibles ou modérées. Toutefois, beaucoup de fortes corrélations ont été trouvées. Elles sont marquées en rouge foncé pour les corrélations positives et en bleu foncé pour les corrélations négatives (voir figure 25).

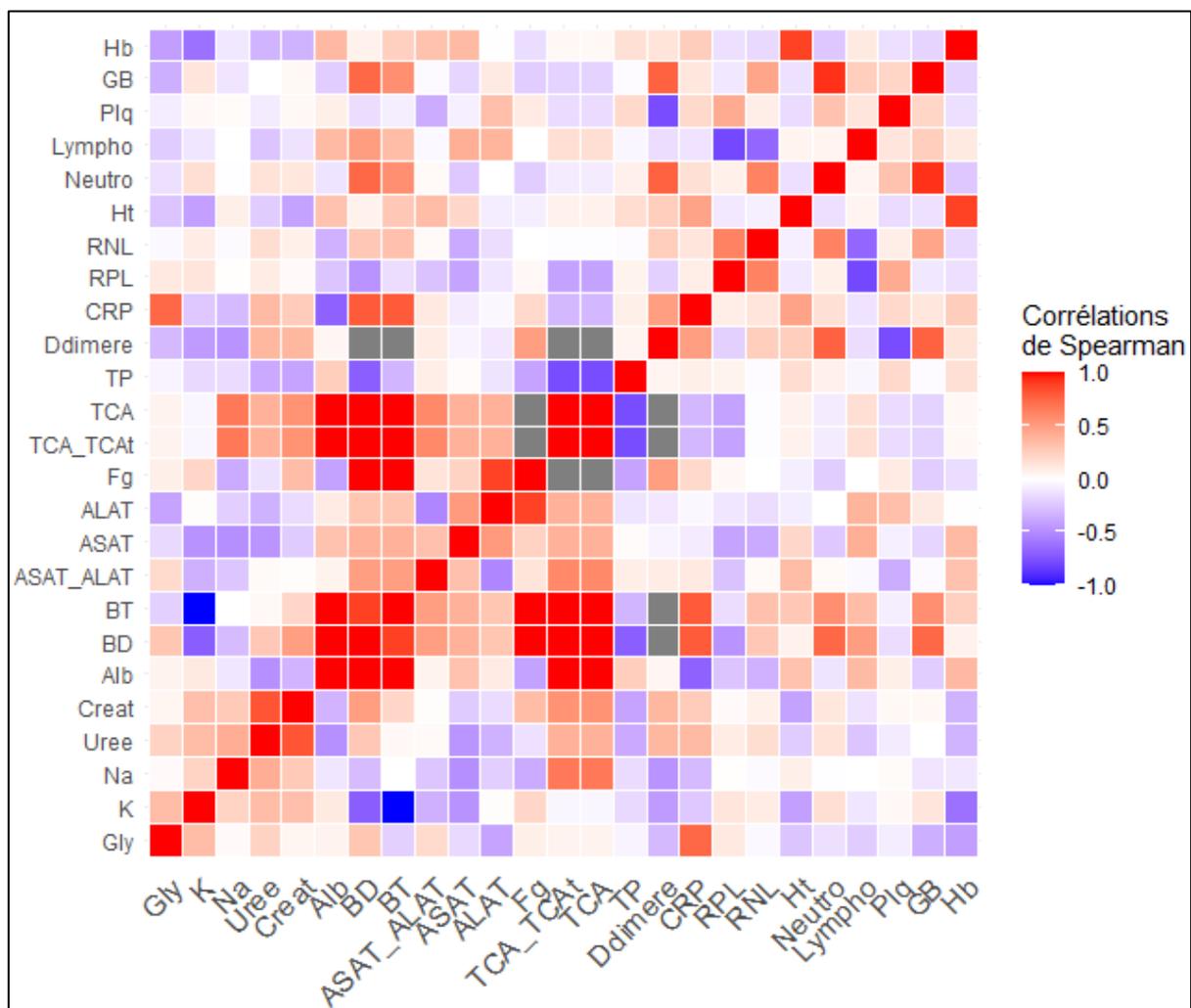


Figure 25 : carte thermique des corrélations de Spearman parmi les résultats du bilan biologique des patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale. Les corrélations positives sont marquées en rouge et les corrélations négatives en bleu (échelle de couleurs sur le côté droit). Abréviations : ALAT, alanine aminotransférase ; Alb, taux d'albumine ; ASAT, aspartate aminotransférase ; ASAT_ALAT, ratio ASAT sur ALAT ; BD, taux bilirubine directe ; BT, taux bilirubine totale ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; Creat, créatininémie ; CRP, *C reactive protein* ; Fg, taux de fibrinogène ; GB, taux de globules blancs ; Gly, glycémie ; GR, taux de globules rouges ; Hb, taux d'hémoglobine ; Ht, hématocrite ; K, kaliémie ; Lympho, taux de lymphocytes ; Na, natrémie ; Neutro, taux de neutrophiles ; Plq, taux de plaquettes ; RNL, ratio neutrophiles

sur lymphocytes ; RPL, ratio plaquettes sur lymphocytes ; TCA, temps de céphaline activée ; TCA_TCA_t, ratio TCA du malade sur TCA du témoin ; TP, taux de prothrombine ; Uree, taux d'urée sanguine

Le taux d'hémoglobine était négativement corrélé avec la créatininémie et le taux d'urée sanguine à la fois pour les tests à l'admission ($r = -0.325$, $P = 0.038$ pour la corrélation avec la créatininémie et $r = -0.321$, $P = 0.043$ pour la corrélation avec le taux d'urée sanguine) et pour les tests au 3^e jour depuis l'entrée en réanimation médicale ($r = -0.900$, $P = 0.037$ pour la corrélation avec la créatininémie et $r = -0.776$, $P = 0.003$ pour la corrélation avec le taux d'urée sanguine).

L'annexe VII regroupe les différentes corrélations significatives entre les résultats des paramètres biologiques à l'admission et trois jours suivant l'entrée en réanimation médicale.

2.3.4 Présentation radiologique

Le degré d'atteinte critique des patients COVID-19 était le plus souvent « étendu ». La fréquence était, en l'occurrence, égale à 19/43 (44%) patients. La seconde modalité du degré d'atteinte critique la plus fréquente était « sévère » avec une fréquence de 11/43 (26%) patients. Par ailleurs, seulement 4/43 (9%) patients présentaient des résultats scanographiques critiques (voir figure 26).

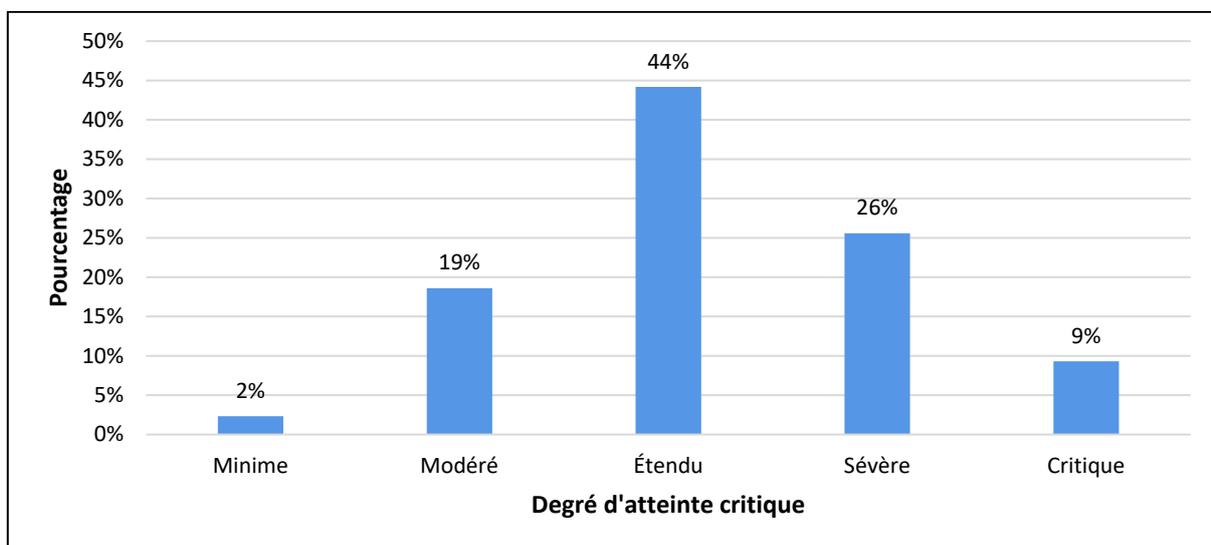


Figure 26 : pourcentage des patients COVID-19 en fonction du degré d'atteinte critique. COVID-19, coronavirus disease 2019

La comparaison entre le degré d'atteinte critique et le devenir des patients a montré que le degré d'atteinte critique n'est pas significativement différent entre les patients survivants et les patients décédés ($P = 0.934$).

Le degré d'atteinte critique était significativement différent entre les patients ayant présenté une dyspnée à l'admission et les patients n'ayant pas présenté ce symptôme à l'admission ($P =$

0.010). La fréquence des patients dyspnéiques était passée de 11/19 (57.89%) patients chez les patients avec un degré d'atteinte critique étendu à 9/10 (90%) patients chez ceux ayant un degré d'atteinte critique sévère. Par contre, elle était nulle lorsque le degré d'atteinte critique était minime ou critique (voir la figure 27).

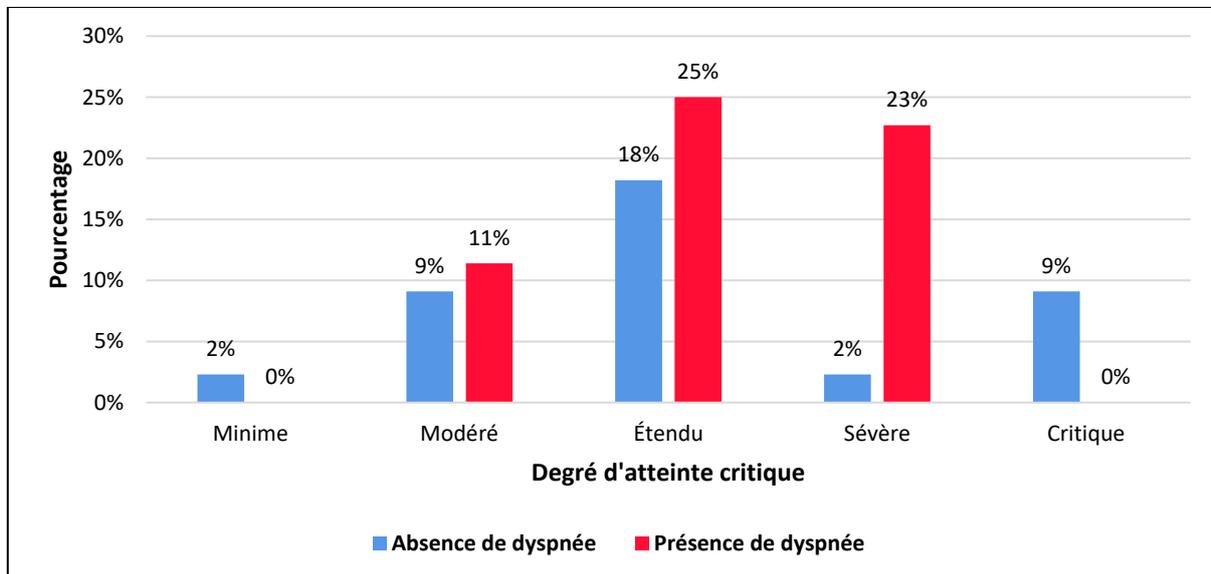


Figure 27 : distribution des patients COVID-19 en fonction du degré d'atteinte critique et de la présence ou l'absence de la dyspnée. COVID-19, coronavirus disease 2019

Par ailleurs, le degré d'atteinte critique était positivement corrélé avec le taux de fibrinogène à l'admission ($r = 0.926$; $P = 0.008$).

2.4 Caractéristiques des patients durant l'hospitalisation en réanimation médicale

2.4.1 Dynamique du profil biologique

2.4.1.1 Taux d'urée sanguine

La figure 28 montre que le taux d'urée sanguine était significativement plus important chez le groupe d'âge supérieur que chez le groupe d'âge inférieur. Toutefois, quel que soit le groupe, il était supérieur à la limite normale supérieure – 0.5 g/L.

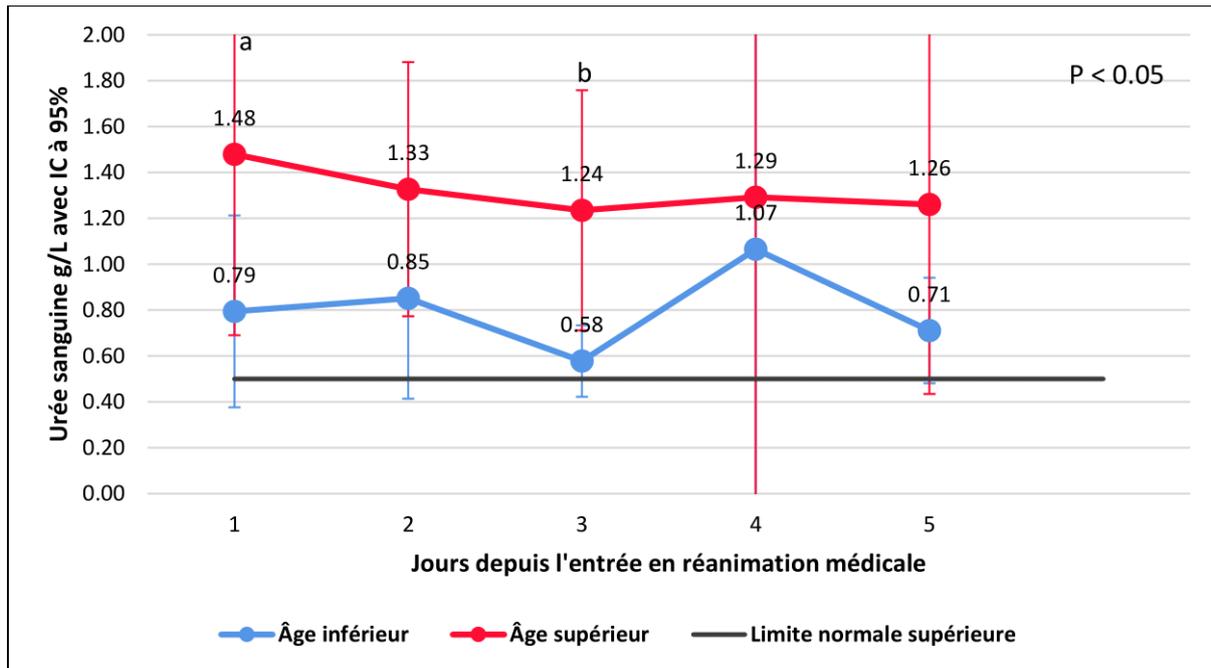


Figure 28 : variation longitudinale du taux d'urée sanguine pour le groupe d'âge supérieur et le groupe d'âge inférieur durant les cinq premiers jours de séjour en réanimation médicale. a, P = 0,033 ; b, P = 0,006 ; IC, intervalle de confiance

Par ailleurs, le taux d'urée sanguine était aussi significativement plus élevé chez les patients décédés par rapport aux patients survivants. En outre, tandis que le taux d'urée sanguine se rapprochait de la limite normale supérieure chez les patients survivants, il était nettement supérieur chez les patients décédés (voir figure 29).

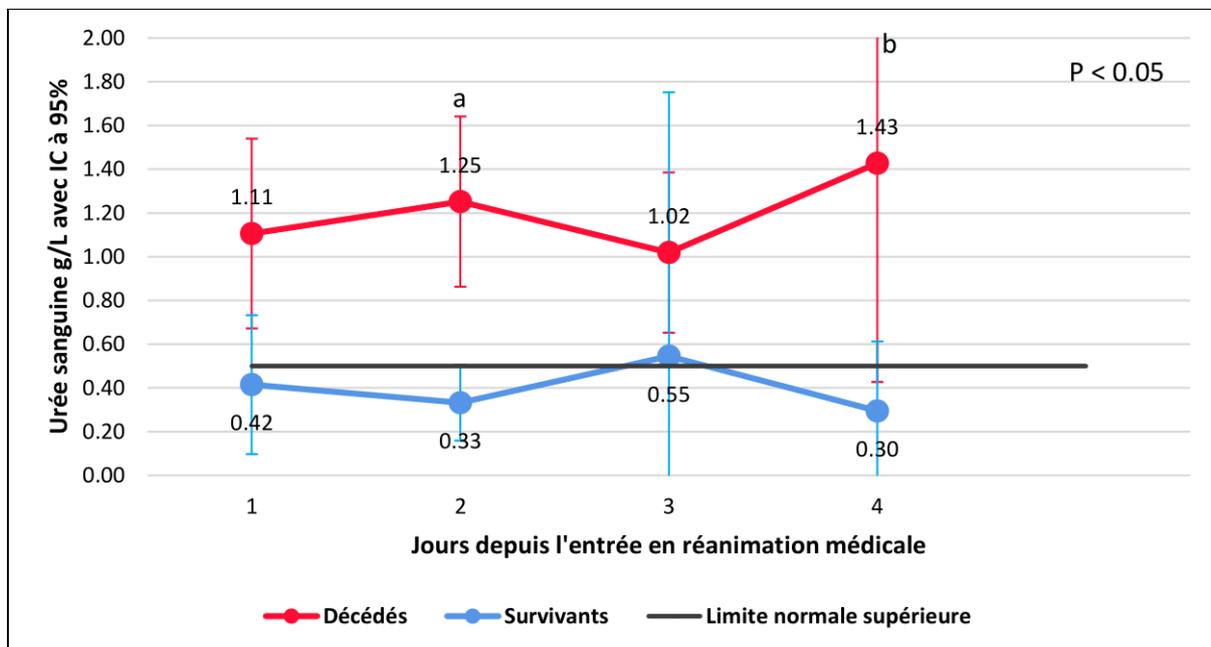


Figure 29 : variation longitudinale du taux d'urée sanguine chez les patients décédés et chez les patients survivants durant les quatre premiers jours de séjour en réanimation médicale. a, P = 0,007 ; b, P = 0,037 ; IC, intervalle de confiance

2.4.1.2 Créatininémie

L'étude de créatininémie en fonction du temps a montré une allure similaire par rapport au taux d'urée sanguine entre les patients décédés et les patients survivants. Autrement dit, les patients décédés avaient une créatininémie significativement plus importante que les patients survivants. Il convient aussi de noter que la créatininémie des survivants était dans les normes et plus ou moins stable durant les 4 premiers jours de séjour en réanimation (voir figure 30).

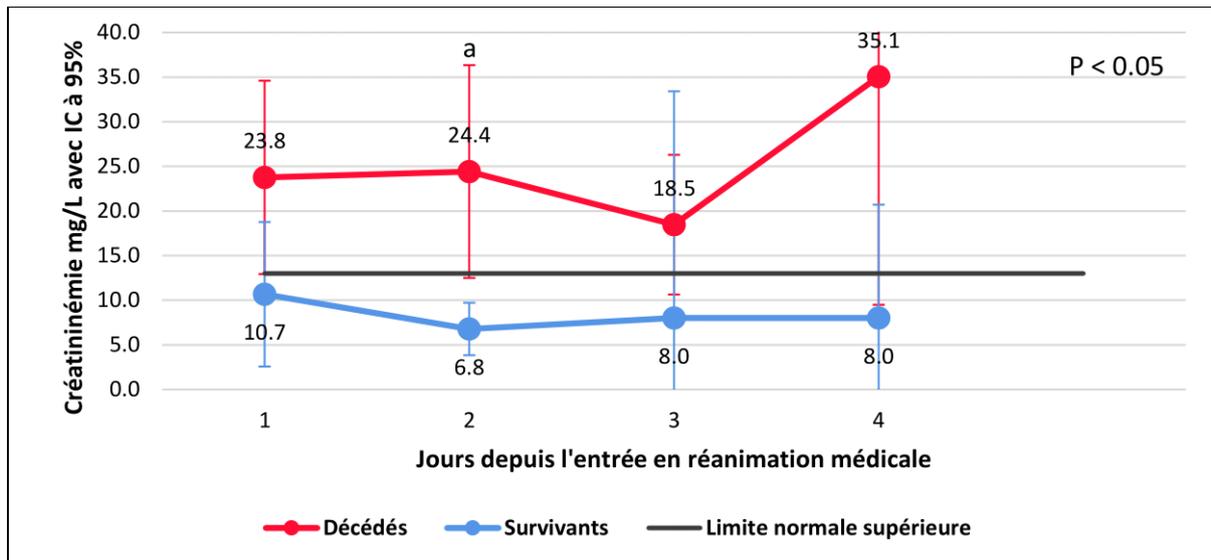


Figure 30 : variation longitudinale du taux de la créatininémie chez les patients décédés et chez les patients survivants durant les quatre premiers jours de séjour en réanimation médicale. a, $P = 0.026$; IC, intervalle de confiance

2.4.1.3 Taux de lymphocytes

L'étude de l'évolution du taux de lymphocyte au cours du séjour en réanimation médicale a montré une persistante lymphopénie chez les patients du groupe d'âge supérieur et qu'à partir du deuxième jour de séjour en réanimation, une lymphopénie soutenue s'installe aussi pour les patients du groupe d'âge inférieur (voir figure 31).

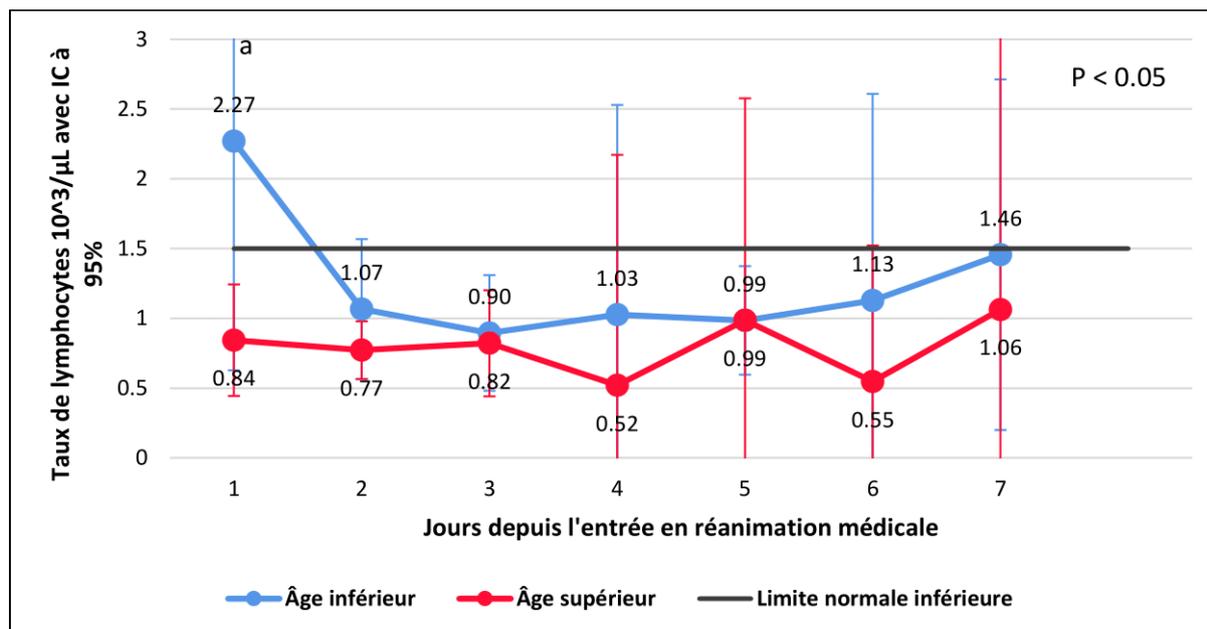


Figure 31 : variation longitudinale du taux de lymphocyte chez les patients du groupe d'âge supérieur et chez les patients du groupe d'âge inférieur durant les sept premiers jours de séjour en réanimation médicale. a, $P = 0.021$; IC, intervalle de confiance

2.4.2 Complications

Tous les patients avaient au moins une complication et la majorité des patients, à savoir, 34/49 (69%) patients avaient au moins deux complications. Le nombre de patients n'ayant qu'une seule complication était de 15/49 (31%) patients, alors que le nombre de patients ayant deux complications était de 18/49 (37%) patients. Le nombre maximum de complications par patient rapporté était de 6 complications avec une fréquence de 1/49 (2%) patients (voir figure 32).

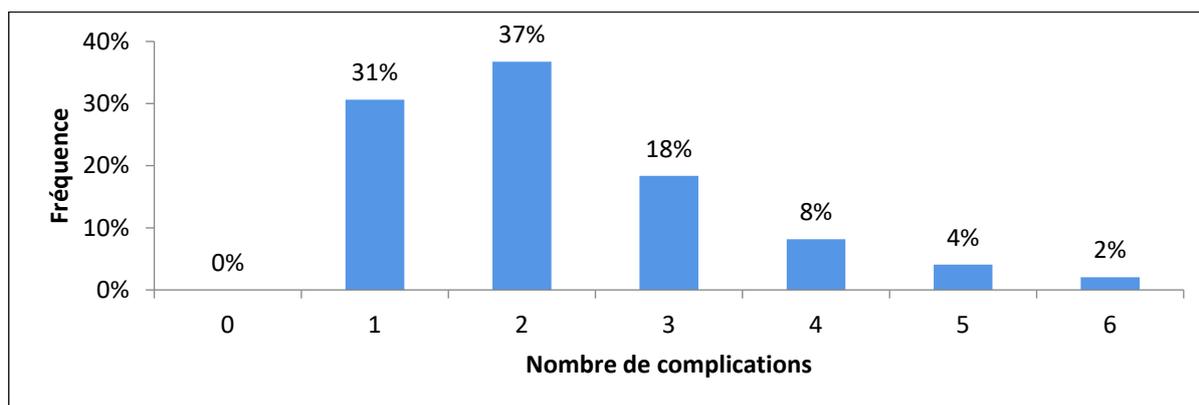


Figure 32 : distribution de la fréquence des patients COVID-19 en fonction du nombre de complications par patient. COVID-19, coronavirus disease 2019

Le nombre de complications par patients était positivement corrélé avec le décès des patients ($r = 0.371$; $P = 0.009$). Par ailleurs, le nombre de complications par patients était fortement corrélé au taux de CRP à l'admission ($r = 0.683$; $P = 0.021$).

La prévalence du SDRA dans notre cohorte était de 100%. La 2^e et la 3^e complication la plus prévalente étaient l'atteinte rénale aiguë et l'atteinte hépatique aiguë avec une fréquence de 26/49 (53%) patients et 13/49 (27%) patients respectivement. Un état de choc a été rapporté pour 5/49 (10%) patients (voir figure 33).

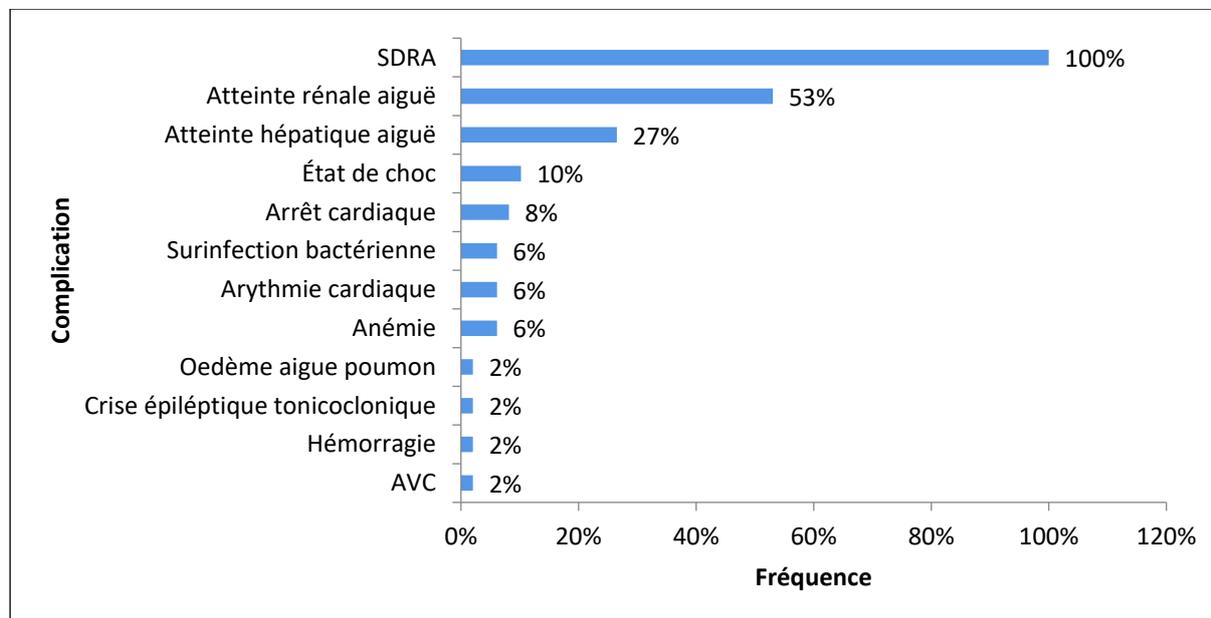


Figure 33 : fréquence de différentes complications chez les patients COVID-19. AVC, accident vasculaire cérébral ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë

Pour 3/49 (6%) patients, une surinfection bactérienne a été mise en évidence. En effet, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus* étaient les deux germes responsables. Le tableau 17 résume les principales caractéristiques des surinfections bactériennes identifiées.

Tableau 16 : principales caractéristiques des surinfections bactériennes identifiées

	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
ECBU, Nb	2	0
ECBB, Nb	1	1
Total	3	1

ECBB, examen cyto-bactériologique des bronches ; EBCU, examen cyto-bactériologique des urines ; Nb, nombre de patients

La surinfection bactérienne était significativement corrélée à l'adénome de la prostate ($P = 0.000$; $r = 0.645$).

L'atteinte rénale aiguë était significativement plus fréquente chez les patients décédés que chez les patients survivants. En effet, tandis qu'aucun patient survivant n'avait une atteinte rénale aiguë, 25/41 (61%) patients décédés avaient une atteinte rénale aiguë. Les fréquences des autres complications n'étaient pas significativement différentes entre le groupe d'âge supérieur et le groupe d'âge inférieur.

L'analyse univariée par la régression logistique binaire avait montré que les patients ayant une SpO₂ inférieure à 60% ont 21 fois plus de risque de développer une atteinte rénale aiguë durant le séjour en réanimation médicale (IC 95%, 1.78-248.10 ; P = 0.016).

2.4.3 Traitement

La figure 34 présente la fréquence d'utilisation de différents traitements dans le cadre de la prise en charge des patients COVID-19 lors de leur admission en réanimation médicale.

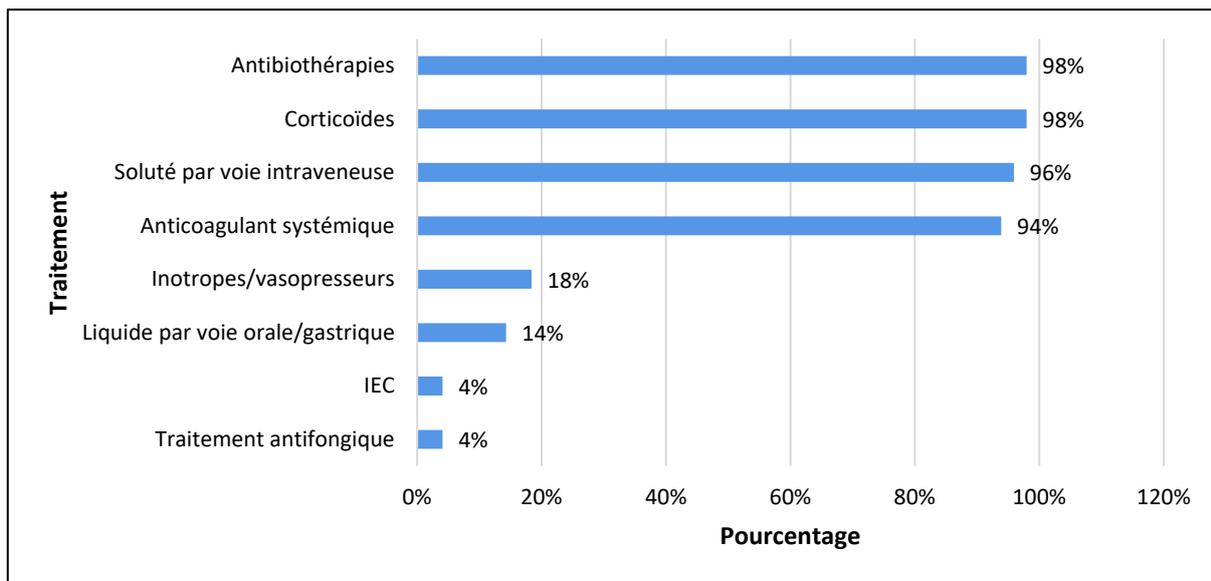


Figure 34 : fréquence d'utilisation des différents traitements à l'admission en réanimation médicale. IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion

Le recours à l'antibiothérapie était quasi systématique avec une fréquence de 48/49 (98%) patients. En outre la durée moyenne de l'antibiothérapie était de 5.12 (SD = 3.44) jours et les différents antibiotiques utilisés étaient le céfotaxime, ciprofloxacine, azithromycine, ertapénem, amikacine, association cilastatine/imipénème, vancomycine, ceftazidime et l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Le recours à la corticothérapie était aussi quasi systématique avec la même fréquence que l'antibiothérapie. Mais la durée moyenne de celle-ci était légèrement plus basse que l'antibiothérapie, à savoir 4.73 (SD = 2.89) jours. Les différents corticoïdes utilisés étaient la dexaméthasone et la méthylprednisolone.

La réhydratation des patients était principalement assurée par des solutés par voie intraveineuse (IV). En l'occurrence, 47/49 (96%) patients avaient reçus des solutés par voie IV. Par ailleurs, dans 7/49 (14%) cas, la réhydratation était assurée par du liquide donné par voie orale ou gastrique.

2.5 Devenir des patients

Le nombre de patients décédés dans notre cohorte était de 41 sur 48 patients. Le taux de mortalité était, donc, de 85% (IC 95%, 72-94%). Ce taux est illustré par un graphique en secteurs dans la figure 35.

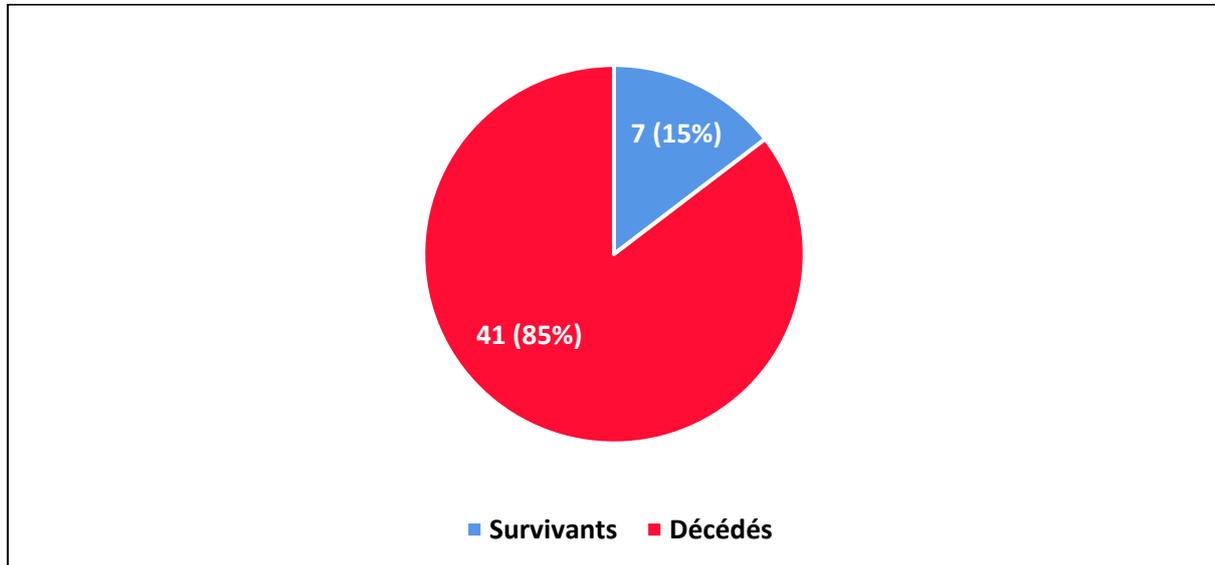


Figure 35 : répartition des patients COVID-19 en survivant et décédé. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

Pour les patients décédés, la durée médiane entre l'admission en réanimation médicale et le décès était de 5 (2-7.75) jours (voir figure 36).

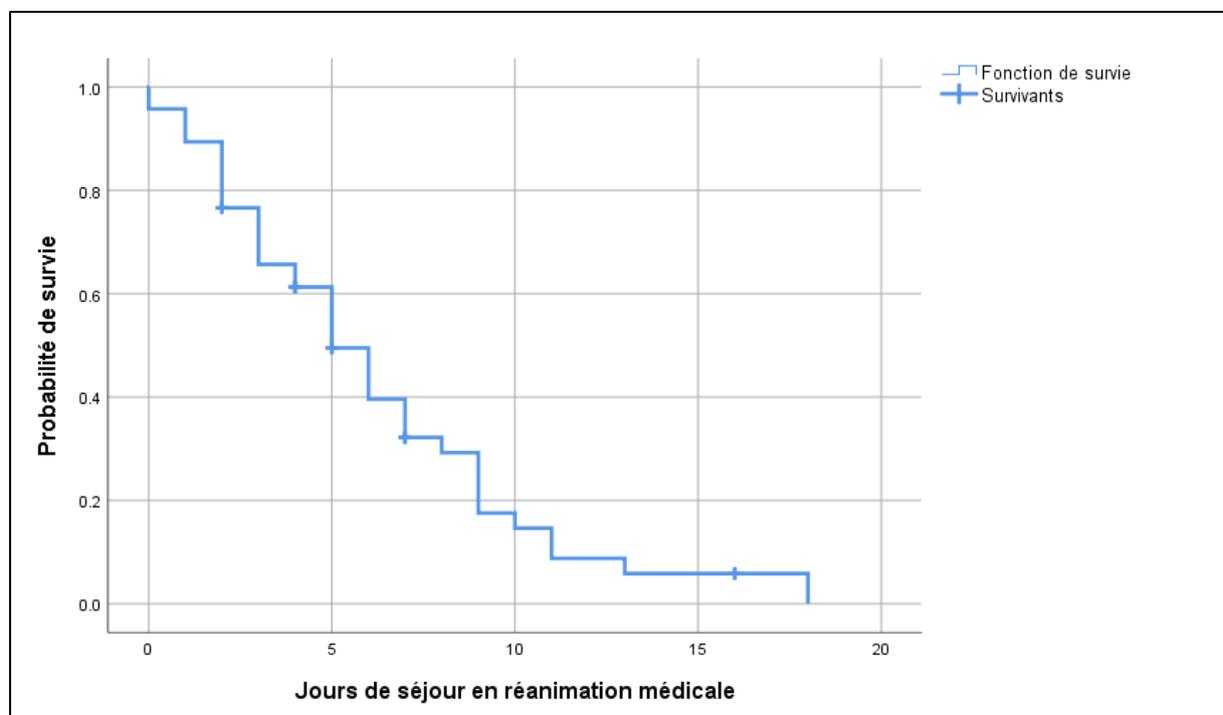


Figure 36 : courbe de survie des patients COVID-19 admis en réanimation médicale. COVID-19, *coronavirus disease 2019*

Les patients du groupe d'âge supérieur décédaient significativement plus rapidement que les patients du groupe d'âge inférieur ($P = 0.009$). En effet, la durée médiane entre l'admission en réanimation médicale et le décès était de 5.5 (3.25-9) jours pour le groupe d'âge inférieur. Par contre, elle était de 3 (2-6.75) jours pour le groupe d'âge supérieur (voir figure 37).

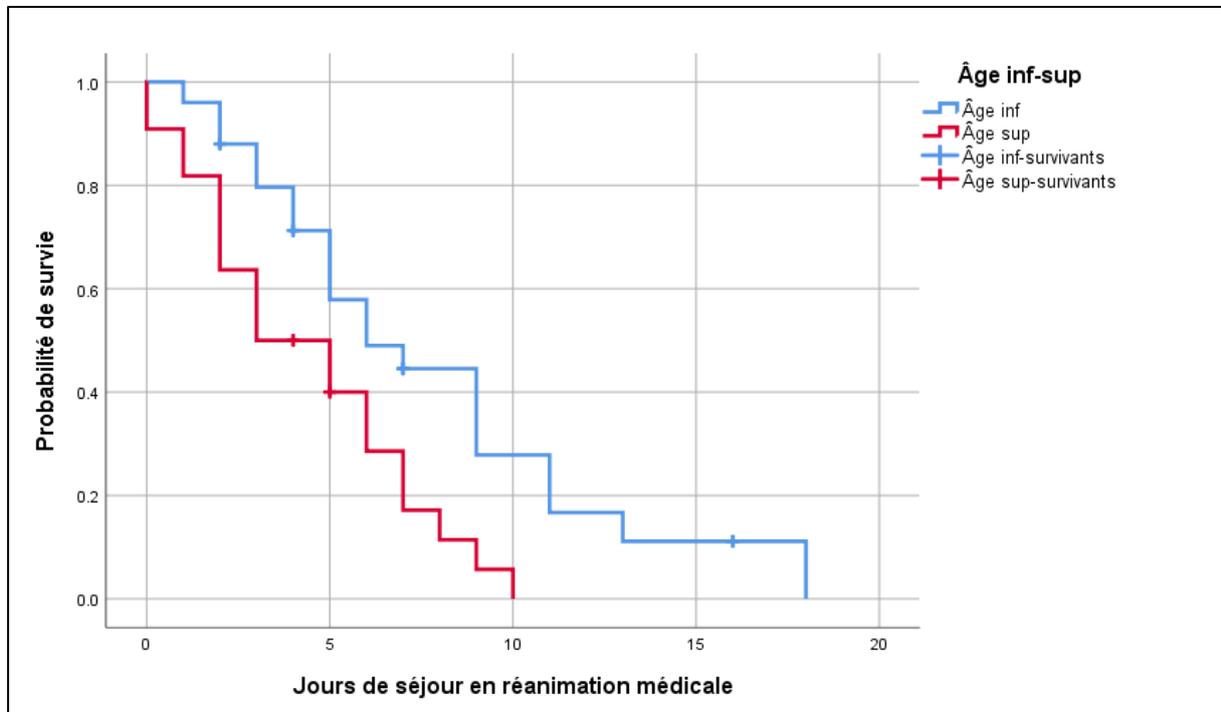


Figure 37 : courbe de survie des patients du groupe d'âge supérieur et des patients du groupe d'âge inférieur admis en réanimation médicale. inf, inférieur ; sup, supérieur

L'analyse univariée par le modèle à risque proportionnel de Cox a révélé que le groupe d'âge supérieur est un facteur de risque significatif, associé au décès ($Hazard Ratio (HR) = 2.25$; IC à 95%, 1.15-4.40 ; $P = 0.018$).

3 Discussion

3.1 Vue d'ensemble de l'étude

Cette étude rétrospective des patients COVID-19 admis au service de réanimation du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou, entre le 1er novembre 2020 et le 31 décembre 2020, est, au meilleur de nos connaissances, la première étude décrivant le profil des patients COVID-19 admis en réanimation médicale en Algérie.

La période de l'étude était calquée sur la deuxième vague de la COVID-19 en Algérie. En effet, le pic de l'épidémie est situé dans la semaine où le nombre d'hospitalisations était le plus élevé (voir figure 10 et figure 14).

La population de notre étude consistait en une cohorte de cas d'infection communautaire au SARS-CoV-2. Par ailleurs aucun patient n'était vacciné contre la COVID-19.

3.2 Données démographiques

La population de cette étude était majoritairement composée d'hommes (71.4%). Cette fréquence était intermédiaire par rapport à celle rapportée dans les études précédentes (65.6% [6], 67.5% [254], 72% [255], 74% [256], 79.9% [257]). La prédominance masculine s'explique par le fait que le sexe masculin constitue un facteur de risque d'admission en réanimation médicale (voir 6.5.2 du chapitre I pour plus de détails) [258]. Toutefois, nous avons observé une proportion d'hommes significativement plus faible chez le groupe d'âge supérieur par rapport au groupe d'âge inférieur, suggérant qu'au-delà de 71 ans, le sexe masculin ne constitue plus un facteur de risque d'admission en réanimation. Cependant, cela doit être interprété avec précaution en raison du relativement faible effectif de notre cohorte.

Dans la littérature, l'âge médian des patients COVID-19 admis en réanimation médicale était dans les soixantaines [254–256,259–262]. Par conséquent, la médiane d'âge observée dans notre étude était relativement élevée.

Selon une étude algérienne s'intéressant au profil des patients hospitalisés (quel que soit le service d'hospitalisation), la catégorie d'âge la plus touchée était celle entre 25 et 49 ans (42.1%) [3]. En contraste avec notre étude, la tranche d'âge la plus touchée était celle entre 76 et 100 ans (37%). Cette différence concorde avec les précédentes études ayant suggéré que l'âge élevé est un facteur de risque d'admission en réanimation médicale [258,263].

Dans notre étude, la courbe de survie de Kaplan-Meier a montré une tendance à une survie significativement plus faible chez les patients du groupe d'âge supérieur par rapport à ceux du groupe d'âge inférieur. De plus, l'analyse univariée par le modèle à risque proportionnel de Cox a également révélé que l'âge supérieur à 71 ans est un facteur de risque significativement

associé au décès (*Hazard Ratio* (HR) = 2.25 ; IC à 95%, 1.15-4.40 ; P = 0.018), ce qui est assez comparable aux résultats d'une récente méta-analyse ; l'âge supérieur à 70 ans était significativement associé au décès (Risque relatif (RR) = 3.61 ; IC à 95%, 2.70-4.84) [258].

3.3 Données cliniques

La durée médiane entre le début des symptômes et l'admission en réanimation (10 jours) était comparable à celle rapportée par d'autres études (10 jours [262], 8 jours [254]). En revanche, la durée médiane de séjour en réanimation médicale (5 jours) était à la moitié du résultat rapporté par Yang et al (10 jours) [264] qui était, quant à lui, comparable au résultat rapporté par une méta-analyse (10.8 jours) [6].

Dans cette cohorte, 69% des patients avaient au moins une comorbidité. Ce résultat est assez similaire à celui rapporté par Mitra et al (73.5%) et Wang et al (72.2%) [265,266], mais plus élevé par rapport au résultat rapporté par une étude italienne (60.5%) [259].

Similairement aux études précédentes, les comorbidités les plus prévalentes étaient d'abord, l'hypertension, puis le diabète sucré [255,256].

La dyslipidémie était souvent comptée parmi les comorbidités les plus fréquentes (36% [255], 36.8% [254]). Ce qui n'était pas le cas dans notre cohorte (4%).

La fréquence des différents groupes sanguins n'était pas significativement différente par rapport aux fréquences dans la population algérienne. Cela suggère que le groupe sanguin ne constitue pas un facteur indépendant d'admission en réanimation médicale. Cependant, ce résultat doit être pris avec prudence en raison des données manquantes (les données du groupe sanguin de 27/49 (55.1%) patients étaient manquantes ; données non publiées).

Par ailleurs, la fréquence des patients ayant nécessité une VNI était nettement supérieure chez les patients du groupe sanguin A par rapport aux patients du groupe sanguin O (36% contre 0%), laissant ainsi penser que l'état des patients de groupe sanguin A était plus dégradé que l'état des patients de groupe sanguin O, ce qui appuie les résultats d'études antérieurs ; en effet, une méta-analyse avait objectivé un risque de mortalité plus élevé chez les patients de groupe sanguin A, alors que le cas du groupe sanguin O semblait protectif (voir 2.3 du chapitre II pour plus de détails) [84].

La fréquence des patients asymptomatiques admis en réanimation médicale était de 14.3%. Ce chiffre est assez similaire à la fréquence rapportée par Kim et al (16.9%) [267].

Selon une méta-analyse, les seuls symptômes associés à la sévérité de la COVID-19 trouvée étaient la dyspnée et la fièvre. Cela concorde avec les résultats de notre étude ; en effet, la

dyspnée et la fièvre étaient les symptômes les plus fréquemment rapportés à l'admission en réanimation médicale. De plus, plusieurs autres études ont rapporté ces deux symptômes comme étant parmi les plus fréquents [255,261].

La SpO₂ rapportée dans notre étude semble beaucoup plus faible que celle rapportée dans la littérature (62.4% contre 83.5% [268], 86.9% [263]). Cette constatation est en accord avec les résultats concernant la nécessité de la VNI ; la fréquence rapportée dans notre étude (51%) était beaucoup plus élevée que celle des précédentes études (1.2% en Mexique [269], 1.9% en Koweït [270], 3.5% en Ouzbékistan [267], 6% selon une étude multicentrique de France, Belgique et Suisse [256]).

Cela revient à dire que notre cohorte de patients était relativement plus désaturée en oxygène dès l'admission en réanimation. En outre, 37% des patients étaient transférés en réanimation médicale le jour même de leur hospitalisation, ce qui suggère un potentiel retard de consultation des patients suspects de COVID-19 à Tizi-Ouzou.

Sur la base des résultats de la régression logistique binaire univariée, la SpO₂ inférieure à 60% était identifiée comme un facteur de risque significatif de complication par une atteinte rénale aiguë durant le séjour en réanimation médicale. Le mécanisme expliquant cette association n'a pas encore été identifié. Toutefois, l'hypoxie tissulaire semble être présente parmi les facteurs responsables de l'atteinte rénale aiguë au cours de la COVID-19 (voir 2.5.3.2 du chapitre II). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces observations.

Néanmoins, la mise en évidence de cette association doit amener à une surveillance plus rigoureuse de la fonction rénale chez les patients COVID-19 présentant dès l'admission une SpO₂ < 60%.

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité dans l'usage de la VI chez les patients COVID-19 à l'admission en réanimation médicale (9% en Ouzbékistan [267], 30% en Suisse [271], 61.3% en Montréal [264], 63.2% en Vancouver [254], 67.7% selon une méta-analyse, 80% en une étude multicentrique de France, Belgique et Suisse [256], 87.3% en Lombardie [259] et 100% en Mexique [269]). Cela pourrait illustrer une différence entre les stratégies thérapeutiques entreprises dans les hôpitaux où ces soins ont été fournis. Néanmoins, La fréquence du recours à la VI observait dans notre étude (31%) était beaucoup plus faible que la plupart des études. Le même constat concernant le recours aux inotropes/vasopresseurs (18% contre 69.5% selon une méta-analyse [6] et 89.4 en Mexique [269]). Cela est en discordance avec la fréquence de la défaillance multiviscérale constatée dans notre cohorte (69% des

patients avaient au moins deux complications, dont le SDRA). De ce fait, la VI devrait être utilisée à temps et accompagnée par toute la surveillance appropriée afin de réduire la mortalité [272].

De manière similaire aux résultats d'une récente méta-analyse, successivement, le SDRA, l'atteinte rénale aiguë, l'atteinte hépatique aiguë et l'état de choc étaient les complications les plus fréquentes. Néanmoins, les fréquences étaient assez différentes par rapport à notre étude ; 100%, 58%, 27% et 10% respectivement dans notre étude, contre 76.1%, 27.1%, 25.8%, 25.3% respectivement dans la méta-analyse [6]. Ces résultats suggèrent que nos patients développaient plus de complications durant leur séjour en réanimation médicale par rapport aux patients inclus dans les différentes études analysées par la méta-analyse.

Il est intéressant de noter que la fréquence du SDRA était extrême dans notre cohorte (100%). Par ailleurs, cette complication constitue particulièrement, la principale cause de mortalité des patients COVID-19 (voir 2.5.1 du chapitre II).

Il a été trouvé une surinfection bactérienne chez 6% des patients. En outre, la survenue de la surinfection bactérienne durant le séjour en réanimation médicale était fortement corrélée à la présence d'un adénome de la prostate comme comorbidité ($r = 0.645$; $P = 0.000$). Ce constat suggère que les patients COVID-19 atteints d'un adénome de la prostate ont plus de risque de développer une surinfection bactérienne durant le séjour en réanimation médicale. Une surveillance particulière de cette catégorie de patients pourrait donc, être recommandée.

3.4 Données biologiques

Précédemment, il a été suggéré que la CRP est un marqueur de l'inflammation pouvant refléter le niveau de l'inflammation systémique et l'intensité de l'orage cytokinique [273]. Par ailleurs, comme expliqué à travers le sous-titre 2 du chapitre 2, l'orage cytokinique est responsable de la défaillance multiviscérale. Cela est en parfait accord avec les résultats de notre étude ; Le taux de CRP était fortement corrélé avec le nombre de complications par patients qui était corrélé au décès. Autrement dit, la mesure du taux de CRP à l'admission peut être un prédicteur utile du pronostic vital des patients COVID-19, mais aussi renseigner sur la défaillance multiviscérale.

À notre avis, la mesure du taux de CRP à l'admission est cruciale pour la prise en charge des patients COVID-19 afin de prévenir la défaillance multiviscérale et de réduire la mortalité. Nous recommandons son dosage systématique à l'admission en réanimation médicale pour les patients COVID-19.

Le taux élevé de CRP n'était pas la seule anomalie biologique enregistrée chez les patients admis en réanimation médicale. Jusqu'à aujourd'hui, la physiopathologie de la COVID-19 semble complexe et mal comprise (voir 2 du chapitre II). En effet, plusieurs méta-analyses ont relevé une hétérogénéité dans l'expression du profil biologique chez les patients COVID-19 en état sévère [219,227]. Toutefois, dans notre étude, l'hypoalbuminémie, l'hyperbilirubinémie conjuguée et un taux d'ASAT élevé étaient parmi les anomalies biologiques les plus fréquentes. De même, un taux de prothrombine bas et un taux élevé d'ALAT et de bilirubine totale ont aussi été trouvés chez les patients de notre cohorte. Cela témoigne bien de la perturbation de la fonction hépatique. Par ailleurs, selon la littérature, la perturbation du bilan hépatique était aussi fréquente chez les patients hospitalisés dans les services autres que la réanimation médicale et à fortiori, chez les patients en état sévère [139]. Divers facteurs ont été incriminés pour tenter d'expliquer ce constat, notamment une cause virale et iatrogène (voir 2.5.3.3 du chapitre II). Tout cela implique que la fonction hépatique des patients COVID-19 doit être surveillée dès l'hospitalisation tout en évitant la surmédication, avec une attention particulière chez les patients admis en réanimation médicale.

En ce qui concerne l'hémogramme, considérant le fait que la lymphopénie et la neutrophilie soient associées au SDRA (voir tableau 10), il n'est pas surprenant que dans notre étude ces deux anomalies biologiques fussent très fréquentes (83.33% et 83.67% respectivement). Comparativement à une étude multicentrique mexicaine [269], la lymphopénie et la neutropénie étaient moins prononcées que dans notre étude. Cela pourrait s'expliquer par la différence entre la fréquence du SDRA dans notre étude par rapport à leur étude ; 100% de nos patients avaient développé un SDRA, tandis que seulement 43.3% de leurs patients avaient développé un SDRA sévère. Récemment, Barnes et al avaient suggéré que l'excès de néutose causé par l'infiltrat de polynucléaire neutrophile au niveau des poumons peut expliquer en partie la survenue du SDRA [274].

Selon la figure 31, la lymphopénie persistait tout au long de la première semaine chez les patients du groupe d'âge supérieur. D'après la littérature, la persistance de la lymphopénie indique d'un côté, le maintien de l'orage cytokinique, et de l'autre côté le déficit immunitaire prédisposant aux infections. En outre, le retour progressif vers la norme observé chez les patients du groupe d'âge inférieur pourrait témoigner de l'amélioration de l'état de santé [275]. Sur cette base, nous recommandons le suivi régulier de l'hémogramme chez les patients COVID-19 pendant leur séjour en réanimation médicale.

L'urée sanguine et la créatininémie étaient des paramètres discriminatoires entre les patients survivants et les patients décédés (voir figure 29 et figure 30). Autrement dit, ils étaient significativement plus élevés chez les patients décédés par rapport aux patients survivants. Cela appuie les résultats des études antérieures qui ont proposé ces deux paramètres comme marqueurs pronostiques de la COVID-19 [276,277].

Par ailleurs, il a été trouvé que la créatininémie était négativement corrélée à l'hémoglobinémie ($r = -0.325$; $P = 0.038$). Cela suggère que le SARS-CoV-2 pourrait impacter la synthèse de l'érythropoïétine à travers l'atteinte rénale.

Parmi toutes les anomalies biologiques, seule l'hyperurémie était significativement plus élevée chez les patients du groupe d'âge supérieur que chez les patients du groupe d'âge inférieur. Cela concorde avec le fait que les fréquences de toutes les complications n'étaient pas significativement différentes entre ces deux groupes, à l'exception de l'atteinte rénale aiguë où le groupe d'âge supérieur s'est caractérisé par une fréquence significativement plus élevée.

L'hyponatrémie semble être plus fréquente que l'hypernatrémie (34.88% contre 11.63%). En effet, cette constatation a déjà été rapportée dans la littérature et l'explication fournie a inclus plusieurs facteurs (le tableau 10 résume les différentes origines évoquées) [209].

À partir de l'annexe VII et de la carte thermique dans la figure 25, diverses corrélations entre des paramètres biologiques appartenant à des bilans différents ont été identifiées. Entre autres, le TP (biomarqueur de la coagulation) était corrélé négativement avec la créatininémie (paramètre du bilan rénal) et le taux d'urée sanguine (paramètre du bilan rénal) était corrélé négativement avec le taux d'albumine (paramètre du bilan hépatique). Ceci illustre bien l'atteinte multiviscérale et les conséquences de l'orage cytokinique chez les patients de cette cohorte.

D'autres anomalies prépondérantes du bilan biologique non évaluées dans le cadre de cette étude étaient rapportées dans la littérature, notamment l'élévation du taux d'IL-6 et d'LDH (voir tableau 11). Il nous semble que la littérature est unanime sur l'importance du bilan biologique comme un moyen rentable et efficace pour le suivi des patients COVID-19 [116]. Raison pour laquelle nous pensons que l'exhaustivité et la régularité de la mesure des différents paramètres biologiques de routine constituent un axe à améliorer au sein de notre service de réanimation médicale. Une attention particulière serait portée sur l'analyse du bilan inflammatoire à l'admission en réanimation médicale. En effet, cela a déjà été suggéré [278]. En outre, dans le cas où le dosage de routine de l'IL-6 n'est pas disponible, la mesure du taux

de CRP, des D-dimère et des globules blancs a été suggérée comme marqueurs de substitution [260].

3.5 Données radiologiques

Les résultats scanographiques montrent que la différence entre le degré d'atteinte critique des patients décédés et le degré d'atteinte critique des patients survivants n'est pas significative. Cependant, dans la littérature, les résultats scanographiques étaient corrélés à la sévérité clinique et pouvaient significativement prédire le décès [279]. Cette discordance pourrait être liée à la dépendance des résultats par rapport au personnel opérant l'interprétation des clichés (voir tableau 9). En effet, les résultats du scanner thoraciques dans notre étude n'ont pas été interprétés par des radiologues, mais par d'autres médecins. Ça peut aussi être expliqué par le faible effectif de notre étude. Autrement dit, un effectif plus élevé peut éventuellement faire révéler une différence significative des résultats entre les survivants et les décédés. Toutefois, les résultats du scanner thoraciques ont aussi été comparés par rapport à la dyspnée ; l'un des facteurs de risque les plus importants associés au SDRA [280]. La sévérité était, cette fois-ci, significativement prédominante chez les patients dyspnéiques à l'admission, ce qui pourrait appuyer l'utilité du scanner dans l'évaluation des dégâts pulmonaires (voir 1.4 du chapitre III). D'ailleurs, une corrélation positive avec le taux de fibrinogène à l'admission a aussi été mise en évidence ($r = 0.926$; $P = 0.008$). Cela suggère que le degré d'atteinte critique pourrait refléter le degré de l'inflammation systémique et la fibrose pulmonaire.

3.6 Données thérapeutiques

Selon une méta-analyse des patients COVID-19 admis en réanimation médicale, la proportion des patients ayant reçu des antibiotiques était de 91%, ce qui est plus faible par rapport à notre étude (98%). En comparaison par rapport à la prévalence de complication de la COVID-19 par une surinfection bactérienne durant le séjour en réanimation médicale, il a été trouvé une prévalence de 6% dans notre étude contre 18.4% dans la méta-analyse [6]. Ces deux tendances inverses suggèrent que l'usage prophylactique et quasi systématique des antibiotiques au sein de notre cohorte aurait fait réduire la survenue des surinfections bactériennes durant le séjour en réanimation médicale. Des tendances similaires ont aussi été constatées en comparaison avec une étude au Koweït (25.2% de surinfections bactériennes et 96% pour l'usage des antibiotiques) et une étude à Montréal (20.8% de surinfections bactériennes, 88.7% pour l'usage de l'azithromycine et 67% pour l'usage des antibiotiques à large spectre) [264,270]. Néanmoins, compte tenu de la perturbation de la fonction de différents organes dès l'admission, notamment hépatique, explicitée par les résultats du bilan biologique et compte tenu de la

fréquence élevée de défaillance multiviscérale, nous suggérons que l'usage quasi systématique des antibiotiques n'est pas justifié vu le risque potentiel de toxicité iatrogène et de développement des résistances bactériennes. Par ailleurs, l'OMS recommande de réserver l'usage des antibiotiques uniquement en cas de co-infection bactérienne avérée chez les patients COVID-19 en état modéré à sévère (voir annexe I).

Quant aux corticoïdes, l'annexe I présente que l'OMS recommande fortement leur usage chez les patients COVID-19 en état sévère ou critique. En outre, la quasi-totalité des patients de notre cohorte ont été pris en charge par les corticoïdes (98%). La même fréquence a été rapportée par une récente étude tunisienne (98%) [281].

3.7 Données du devenir

Selon la littérature, le taux de mortalité des patients COVID-19 admis en réanimation médicale semble assez hétérogène ; il a été rapporté un taux de mortalité de 17% à Montréal [264], 17.1% à Vancouver [254], 26% en Lombardie [265], 28% à Londres [282], 28.1% selon une méta-analyse [6], 29% à Londres [255], 29.1% à Wuhan [262], 31% dans une étude multicentrique réalisée en France, Belgique et Suisse [256], 32.1% à Riyadh [257], 37.7% au Royaume-Uni [283], 45.6% au Koweït [270] et 49% en Tunisie [281]. Cependant, il est à remarquer que le taux de mortalité était généralement plus faible dans les pays développés – le taux de mortalité rapporté en Tunisie ou au Koweït était plus élevé que celui rapporté dans les études canadiennes ou en Lombardie). Cela suggère que le taux de mortalité chez les patients COVID-19 admis en réanimation médicale dépendrait de la qualité du système de santé qui, a priori, est corrélée au niveau du développement du pays.

Dans notre étude, le taux de mortalité était de 85%, ce qui est beaucoup plus élevé par rapport aux études précédemment citées. Il est même beaucoup plus élevé que le taux de mortalité rapporté par une étude réalisée à Wuhan, se focalisant spécifiquement sur les patients COVID-19 en état critique (61.5%) [284]. En effet, aux meilleurs de nos connaissances, notre étude est la première étude ayant rapporté un taux de mortalité autant élevé. De plus, comme déjà mentionnée (voir 3.3 de la partie pratique), la durée médiane de séjour en réanimation médicale était plus faible que celle rapportée dans la littérature, suggérant que nos patients décédaient rapidement dans ce service. Trois potentielles explications ont été identifiées jusqu'à présent ; premièrement l'âge des patients de cette cohorte était relativement plus élevé par rapport à l'âge des patients dans la littérature (voir 3.2 de la partie pratique) ; deuxièmement, les résultats de notre étude suggèrent qu'il existe un potentiel retard de consultation des patients suspects d'infection au SARS-CoV-2 à Tizi-Ouzou vu l'état dégradé de nos patients dès l'admission en

réanimation médicale (voir 3.3 de la partie pratique) et troisièmement, la relative surcharge du système de santé en Algérie.

En outre, au 15 avril 2020, l'Algérie avait enregistré le taux de létalité le plus élevé au monde (15.8%) [3]. Néanmoins, précédemment ; vers le 19 février 2020, l'Algérie a été identifiée comme ayant une capacité modérée à élevée de réponse aux épidémies de COVID-19 par rapport aux autres pays africains [2].

Sur la base des résultats de notre étude et de la comparaison par rapport aux données de la littérature, nous suggérons que des mesures préventives doivent être entreprises en toute urgence afin d'alléger la saturation du système de santé algérien et de réduire la mortalité lors des prochaines vagues d'épidémie de COVID-19.

3.8 Limites de notre étude

Premièrement, cette étude monocentrique incluant un relativement faible effectif rend difficile l'extrapolation à la population générale.

Deuxièmement, seuls les patients atteints de COVID-19 confirmés en laboratoire à Tizi-Ouzou ont été inclus ; les cas suspects, mais non diagnostiqués ont été écartés, notamment ceux de présentation clinique et radiologique typique, mais avec une RT-PCR négative (11.3 % des patients COVID-19 admis au service de réanimation médicale du CHU de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed entre le 1er novembre 2020 et le 31 décembre 2020 ; données non publiées).

Troisièmement, certaines données n'ont pas été systématiquement recherchées à l'admission en réanimation médicale, notamment le statut tabagique, l'anosmie et la dysgueusie. Par ailleurs, la mesure de certains paramètres de routine intéressants était indisponible ou systématiquement non réalisée. C'est le cas notamment du taux sanguin d'IL-6, le taux de ferritine, la PaO₂ et la FiO₂. D'autres paramètres n'étaient que très rarement mesurés tels que le taux de LDH, le taux de PCT, le taux de troponine, le taux de γ -GT et la fréquence respiratoire. Ces derniers ont dû être écartés de l'étude en raison de l'impossibilité de leur analyse ou de leur interprétation.

Quatrièmement, vu la nature rétrospective de notre étude, il y avait des quantités relativement importantes des données manquantes pour certaines de nos variables, notamment certains paramètres biologiques, les signes vitaux et le groupe sanguin. En outre, le suivi du profil biologique durant le séjour en réanimation n'a pas été régulier, ce qui a empêché l'analyse longitudinale de la plupart des paramètres biologiques.

Cinquièmement, les clichés du scanner thoracique n'ont pas été interprétés par des radiologues, mais par d'autres médecins. En effet, nous avons constaté une divergence dans la façon avec laquelle les résultats ont été rapportés sur les comptes rendus, à l'exception du degré d'atteinte critique qui constituait, par conséquent, la seule variable retenue à partir des résultats scanographiques.

3.9 Perspectives

Ce travail a permis la description des caractéristiques des patients COVID-19 admis en réanimation médicale à Tizi-Ouzou pendant la 2^e vague de l'épidémie de COVID-19 en Algérie. En outre, aux meilleurs de nos connaissances, cette étude en est la première en Algérie. Par ailleurs, son caractère monocentrique empêche la généralisation à la population algérienne. Pour cette raison, des études dans d'autres services de réanimation médicale en Algérie sont fortement encouragées. En effet, ça permettra de décrire plus exhaustivement le profil des patients COVID-19 en Algérie et de contribuer à faire progresser les stratégies thérapeutiques de prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, notre formulaire de recueil des données était inspiré du CRF établi par l'OMS permettant la standardisation du recueil des données cliniques des patients COVID-19 et l'analyse statistique de notre étude était inspirée du plan d'analyse statistique établie par l'OMS (voir 1.1.3 et 1.3 de la partie pratique). Néanmoins, vu la nature rétrospective de notre étude, les données manquantes ont empêché l'application rigoureuse des deux éléments proposés par l'OMS ; nous croyons que des études prospectives établies sur la base des recommandations de l'OMS pourront permettre de vérifier nos résultats, de mieux cerner la problématique de la COVID-19 en Algérie et éventuellement de comparer les résultats par rapport à d'autres pays.

Plusieurs suggestions non trouvées dans la littérature ont été dégagées à partir des résultats de notre étude :

- À partir de 72 ans, le sexe masculin ne constitue plus un facteur de risque d'admission en réanimation médicale ;
- La SpO₂ < 60% est associée au risque de complication de la COVID-19 par une atteinte rénale aiguë durant le séjour en réanimation médicale ;
- La CRP est corrélée positivement avec le nombre de complications par patients.

Des études pour vérifier ces suggestions et éventuellement apporter des explications sont, donc, encouragées.

À côté de cela, d'autres suggestions concernant des mesures pour l'amélioration de la pratique clinique ont aussi été émises ; une nouvelle description du profil des patients à Tizi-Ouzou est, ainsi, encouragée après leur mise en place afin de pouvoir évaluer leur impact.

4 Conclusion générale et recommandations

La COVID-19 représente un défi colossal pour le système de santé algérien et à travers le monde. Dans ce contexte, comprendre les caractéristiques de la population infectée par le SARS-CoV-2 et admise en réanimation médicale en Algérie est crucial pour améliorer la prise de décision clinique. Avec cette cohorte de patients COVID-19 admis en réanimation médicale au CHU de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed entre le 1^{er} novembre 2020 et le 31 décembre 2020, notre étude a permis un recueil des données notamment épidémiologiques, cliniques et biologiques pour mieux cerner la problématique de la COVID-19 et optimiser la prise en charge des patients.

Il ressort de cette étude que les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de notre population étaient proches de celles des grandes études de la littérature. Toutefois, notre étude a mis en évidence certaines spécificités remarquables. En l'occurrence, une population plus âgée, une durée de séjour en réanimation médicale plus réduite et un taux de mortalité beaucoup plus élevé.

Par ailleurs, notre étude suggère que la CRP est corrélée au nombre de complications durant le séjour en réanimation médicale, ce qui sous-entend une liaison entre le taux de CRP et l'intensité de l'orage cytokinique responsable de la défaillance multiviscérale. En outre, nos résultats soulignent l'importance du bilan biologique dans la prise en charge des patients COVID-19 durant leur séjour en réanimation médicale. En effet, certains paramètres biologiques tels que la CRP peuvent agir comme des outils rapides d'évaluation précoce de l'état des patients. D'autres paramètres biologiques sont intéressants pour le suivi de l'état des patients durant leur séjour en réanimation médicale, notamment les paramètres du bilan hépatique, du bilan rénal et de l'hémogramme.

Ce travail a également souligné des insuffisances dans nos pratiques cliniques. En effet, ces résultats devraient être pris en compte lors de la planification des soins. De plus, ils sont importants pour l'orientation des futures recherches en Algérie.

Des efforts de la part du Ministère de la Santé et des actions coordonnées entre les services sanitaires en Algérie sont à encourager afin de réduire la morbi-mortalité de la COVID-19 lors des prochaines vagues d'épidémies.

RÉFÉRENCES

Références

1. COVID Live Update: 215,615,136 Cases and 4,491,261 Deaths from the Coronavirus - Worldometer [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle P-Y, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *The Lancet*. 14 mars 2020;395(10227):871-7.
3. Lounis M. Epidemiology of coronavirus disease 2020 (COVID-19) in Algeria. *New Microbes New Infect*. janv 2021;39:100822.
4. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS ONE*. 10 juill 2020;15(7):e0235653.
5. Jensen HI, Åkerman E, Lind R, Alfheim HB, Frivold G, Fridh I, et al. Conditions and strategies to meet the challenges imposed by the COVID-19-related visiting restrictions in the intensive care unit: A Scandinavian cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs*. 26 juill 2021;103116.
6. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. févr 2021;159(2):524-36.
7. Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *Pan Afr Med J* [Internet]. 15 juin 2020 [cité 27 août 2021];35(77). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/series/35/2/77/full/>
8. Algeria COVID: 165,204 Cases and 4,112 Deaths - Worldometer [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/algeria/#graph-deaths-daily>
9. Zhang S, Qiao S, Yu J, Zeng J, Shan S, Tian L, et al. Bat and pangolin coronavirus spike glycoprotein structures provide insights into SARS-CoV-2 evolution. *Nat Commun*. déc 2021;12(1):1607.
10. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. avr 2020;5(4):536-44.
11. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
12. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
13. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. mars 2021;19(3):141-54.
14. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? *JAMA*. 9 févr 2021;325(6):529.
15. Synthèse sur les variants du SRAS-CoV-2 sous surveillance rehaussée : transmission, virulence, détection et réponse immunitaire. :20.
16. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
17. Coutinho RM, Marquitti FMD, Ferreira LS, Borges ME, Silva RLP da, Canton O, et al. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. *medRxiv*. 23 mars 2021;2021.03.03.21252706.
18. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil [Internet]. *Epidemiology*; 2021 mars [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.26.21252554>
19. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-promotion/tracking-SARS-CoV-2-variants>
20. Revue de la littérature scientifique sur le variant delta : transmission, virulence et efficacité vaccinale [Internet]. INSPQ. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3160-variant-delta-transmission-virulence-efficacite-vaccinale>
21. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. mai 2020;181(4):894-904.e9.
22. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. In: Tripp RA, Tompkins SM, éditeurs. *Roles of Host*

RÉFÉRENCES

- Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 17 avr 2021]. p. 1-42. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 419). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2017_25
23. Potential sources, modes of transmission and effectiveness of prevention measures against SARS-CoV-2 - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195670120304370>
 24. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 1 nov 2020;144:106039.
 25. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
 26. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* mai 2020;158(6):1831-1833.e3.
 27. Doorn AS van, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, Boer NKH de. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1276-88.
 28. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med.* 1 juill 2020;59(1):137-40.
 29. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 1 oct 2020;18(4):537-44.
 30. Grajewski RS, Rokohl AC, Becker M, Dewald F, Lehmann C, Fätkenheuer G, et al. A missing link between SARS-CoV-2 and the eye?: ACE2 expression on the ocular surface. *J Med Virol.* 12 juin 2020;10.1002/jmv.26136.
 31. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 21 juill 2020;1-8.
 32. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol.* août 2020;37(10):1055-60.
 33. Huntley B, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* août 2020;136(2):303-12.
 34. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2021;224(1):35-53.e3.
 35. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 11 mars 2021;21(1):257.
 36. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 29 juin 2020;148:e130.
 37. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
 38. Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498136/>
 39. Porta MS, Greenland S, Hernán M, Silva I dos S, Last JM, International Epidemiological Association, éditeurs. *A dictionary of epidemiology.* Six édition. Oxford: Oxford University Press; 2014. 343 p.
 40. Understanding COVID-19 data: Case fatality rate vs. mortality rate vs. risk of dying [Internet]. News Literacy Project. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://newslit.org/updates/case-fatality-rate-vs-mortality-rate/>
 41. Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic [Internet]. Our World in Data. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://bit.ly/3fYKtz6>
 42. Plaçais L, Richier Q. 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 Médecine Interne.* 1 mai 2020;41(5):308-18.
 43. Estimating mortality from COVID-19 [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>

RÉFÉRENCES

44. Souris M, Gonzalez J-P. COVID-19: Spatial analysis of hospital case-fatality rate in France. *PLOS ONE*. 15 déc 2020;15(12):e0243606.
45. Peckham H, de Grijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 9 déc 2020;11(1):6317.
46. Alkhouli M, Nanjundappa A, Annie F, Bates MC, Bhatt DL. Sex Differences in Case Fatality Rate of COVID-19: Insights From a Multinational Registry. *Mayo Clin Proc*. août 2020;95(8):1613-20.
47. Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 29 août 2020;12(8):e10114.
48. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. oct 2020;95(10):2189-203.
49. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juin 2020;109(6):1088-95.
50. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. août 2020;55(8):1892-9.
51. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. mars 2021;93(3):1449-58.
52. Kang S-J, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother*. juin 2020;52(2):154-64.
53. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* [Internet]. 2 avr 2020 [cité 11 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113798/>
54. Bertrand D, Darrault-Harris I, Nikazm MA. Mot, discours, situation, comportement. 2020;21.
55. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière DG de la P et de la P de la S. Algeria Preparation and Response Plan COVID-19 2020 (French).pdf.
56. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. juin 2020;46(6):1099-102.
57. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. 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*. 28 mai 2020;181(5):1016-1035.e19.
58. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. nov 2020;33(11):2128-38.
59. Abassi Z, Knaney Y, Karram T, Heyman SN. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Front Immunol* [Internet]. 5 juin 2020 [cité 3 mai 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291598/>
60. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 1 nov 2020;26:e928996.
61. Peiris S, Mesa H, Aysola A, Manivel J, Toledo J, Borges-Sa M, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PloS One*. 2021;16(4):e0250708.
62. Gautret P, Million M, Jarrot P-A, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. déc 2020;16(12):1159-84.
63. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28 mai 2020;181(5):1036-1045.e9.
64. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. mai 2020;39(5):405-7.
65. Pericas JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. :21.
66. Bourhanbour AD, Bakkouri JE. CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'IMMUNOPATHOLOGIE DU COVID-19. *Rev Marocaine Santé Publique* [Internet]. 18 mai 2020 [cité 2 mai 2021];7(10). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/RMSP/article/view/20927>
67. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 1 juin 2020;215:108448.

RÉFÉRENCES

68. Bach J-F, Berche P, Chatenoud L, Costagliola D, Valleron A-J. COVID-19: individual and herd immunity. *C R Biol.* 0(0):1-12.
69. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2
70. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* sept 2020;92(9):1475-83.
71. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2021;21(1):52-8.
72. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* janv 2021;93(1):250-6.
73. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* janv 2021;41(1):7-18.
74. ElBini Dhouib I. Does coronavirus induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. *Drug Discov Ther.* 23 janv 2021;14(6):262-72.
75. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-66.
76. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 19 nov 2020;71(16):2027-34.
77. Ricke DO. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. *Front Immunol.* 2021;12:640093.
78. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne.* juin 2020;41(6):375-89.
79. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 7 août 2020;369(6504):718-24.
80. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* sept 2020;7(5).
81. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2021;33(2):155-62.
82. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W, et al. Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* déc 2020;72(12):1998-2004.
83. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 23 oct 2020;370(6515).
84. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev.* 8 déc 2020;100785.
85. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain J-G, Chou C-F, Ruvoën-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology.* déc 2008;18(12):1085-93.
86. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol* [Internet]. 16 juin 2020 [cité 5 mai 2021];94(13). Disponible sur: <https://jvi.asm.org/content/94/13/e00510-20>
87. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol.* 19 août 2021;6(62):eab14348.
88. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 14 mai 2020;181(4):905-913.e7.
89. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
90. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 1 juin 2020;220:1-13.
91. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review - Singh - 2021 - Journal of Medical

RÉFÉRENCES

- Virology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.v.26254>
92. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* déc 2020;95(12):1578-89.
 93. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. *TH Open Companion J Thromb Haemost.* avr 2020;4(2):e138-44.
 94. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Frequency of lupus anticoagulant in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2020;18(10):2778.
 95. Mat O, Ghisdal L, Massart A, Aydin S, Goubella A, Blankoff N, et al. Kidney Thrombotic MicroAngiopathy after COVID-19 associated with C3 gene mutation. *Kidney Int Rep.* 8 avr 2021;
 96. Jin S, Jin Y, Xu B, Hong J, Yang X. Prevalence and Impact of Coagulation Dysfunction in COVID-19 in China: A Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* nov 2020;120(11):1524-35.
 97. Khateri S, Mohammadi H, Khateri R, Moradi Y. The Prevalence of Underlying Diseases and Comorbidities in COVID-19 Patients; an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e72.
 98. Zhong Z, Li H, Zhu J, Ji P, Li B, Pang J, et al. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 5 févr 2021;100(5):e23781.
 99. Lu Y-F, Pan L-Y, Zhang W-W, Cheng F, Hu S-S, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2020;100:34-41.
 100. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* déc 2020;196:67-74.
 101. Toloui A, Moshrefiaraghi D, Madani Neishaboori A, Yousefifard M, Haji Aghajani M. Cardiac Complications and Pertaining Mortality Rate in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e18.
 102. Zou F, Qian Z, Wang Y, Zhao Y, Bai J. Cardiac Injury and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open.* sept 2020;2(5):386-94.
 103. Vakhshoori M, Heidarpour M, Shafie D, Taheri M, Rezaei N, Sarrafzadegan N. Acute Cardiac Injury in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Iran Med.* 1 nov 2020;23(11):801-12.
 104. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juin 2020;127:104371.
 105. Pranata R, Huang I, Raharjo SB. Incidence and impact of cardiac arrhythmias in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* oct 2020;20(5):193-8.
 106. Uaprasert N, Moonla C, Sothikul D, Rojnuckarin P, Chiasakul T. Systemic Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* déc 2021;27:1076029620987629.
 107. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 18 juin 2020;24(1):356.
 108. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* nov 2020;52(7):345-53.
 109. Samidoust P, Samidoust A, Samadani AA, Khoshdoz S. Risk of hepatic failure in COVID-19 patients. A systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 1 juin 2020;28(suppl 1):96-103.
 110. MadaniNeishaboori A, Moshrefiaraghi D, Mohamed Ali K, Toloui A, Yousefifard M, Hosseini M. Central Nervous System Complications in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis based on Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e62.
 111. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* janv 2021;48(1):66-76.
 112. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 30 mars 2021;21(1):138.
 113. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* févr 2021;16(2):137-49.
 114. Tan Y-K, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap E-S, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the

RÉFÉRENCES

- literature. *J Thromb Thrombolysis*. oct 2020;50(3):587-95.
115. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab*. déc 2020;31(12):893-904.
116. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fatch F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. nov 2020;510:475-82.
117. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J [Internet]*. 1 avr 2020 [cité 10 mai 2021];55(4). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/2000607>
118. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. juin 2020;505:192-3.
119. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. juin 2004;203(2):631-7.
120. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. août 2020;81(2):e139-41.
121. Lai C-C, Ko W-C, Lee P-I, Jean S-S, Hsueh P-R. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. août 2020;56(2):106024.
122. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry [Internet]*. 2021 [cité 3 mai 2021];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.621773/full>
123. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. févr 2021;42(2):415-31.
124. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. févr 2021;27(1):12-25.
125. Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, Papri N, Jahan I, Azam R, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. déc 2020;25(4):335-43.
126. Anwar MM, Badawi AM, Eltablawy NA. Can the coronavirus infection penetrates the brain resulting in sudden anosmia followed by severe neurological disorders? *eNeurologicalSci*. 1 déc 2020;21:100290.
127. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 3 mai 2021;
128. Stefano ML, Kream RM, Stefano GB. A Novel Vaccine Employing Non-Replicating Rabies Virus Expressing Chimeric SARS-CoV-2 Spike Protein Domains: Functional Inhibition of Viral/Nicotinic Acetylcholine Receptor Complexes. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 28 mai 2020;26:e926016-1-e926016-4.
129. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. juill 2020;194:105921.
130. Destras G, Bal A, Escuret V, Morfin F, Lina B, Josset L. Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic. *Lancet Microbe*. août 2020;1(4):e149.
131. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 1 mai 2020;97(5):829-38.
132. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. *Clin Kidney J*. 2 sept 2020;13(4):494-9.
133. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2020;31(9):1959-68.
134. Sharma P, Ng JH, Bijol V, Jhaveri KD, Wanchoo R. Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J*. mars 2021;14(Suppl 1):i30-9.
135. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. nov 2020;98(5):1296-307.
136. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol*. déc 2020;33(6):1213-8.
137. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. juin 2020;115(6):941-2.

RÉFÉRENCES

138. Bongiovanni M, Zago T. Acute hepatitis caused by asymptomatic COVID-19 infection. *J Infect.* janv 2021;82(1):e25-6.
139. Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* sept 2020;14(5):711-22.
140. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 1 oct 2020;73(4):807-16.
141. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* 4 févr 2020;2020.02.03.931766.
142. Kumar P, Sharma M, Kulkarni A, Rao PN. Pathogenesis of Liver Injury in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(6):641-2.
143. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 22 mai 2020;369:m1985.
144. Pathangey G, Fadadu PP, Hospodar AR, Abbas AE. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 mars 2021;320(3):L301-30.
145. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 1 janv 2021;101(1):303-18.
146. Coronavirus et Covid-19 | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
147. COVID-19 : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
148. Organisation mondiale de la Santé. Utilisation de l'imagerie thoracique en cas de COVID-19 : guide de recommandations rapides, 11 juin 2020 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333794>
149. Candel FJ, Barreiro P, San Román J, Abanades JC, Barba R, Barberán J, et al. 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 Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* déc 2020;33(6):466-84.
150. Chang MC, Hur J, Park D. Interpreting the COVID-19 Test Results: a Guide for Physiatrists. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 15 mai 2020 [cité 15 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7268832/>
151. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-331501>
152. Rhoads D, Peaper DR, She RC, Nolte FS, Wojewoda CM, Anderson NW, et al. College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: Caution Must Be Used in Interpreting the Cycle Threshold (Ct) Value. *Clin Infect Dis.* 18 mai 2021;72(10):e685-6.
153. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics.* 23 oct 2020;40(7):1848-65.
154. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer P-Y, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* oct 2020;22(9):481-8.
155. Rodebaugh TL, Frumkin MR, Reiersen AM, Lenze EJ, Avidan MS, Miller JP, et al. Acute Symptoms of Mild to Moderate COVID-19 Are Highly Heterogeneous Across Individuals and Over Time. *Open Forum Infect Dis.* mars 2021;8(3):ofab090.
156. COVID-19 : Signes et symptômes. :26.
157. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* août 2020;95(8):1621-31.
158. World Health Organization. Use of chest imaging in COVID-19: a rapid advice guide, 11 June 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332336>
159. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
160. CDC. Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/naats.html>

RÉFÉRENCES

161. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2249. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 sept 2020;9:CD013639.
162. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual Pharm*. oct 2020;59(599):18-23.
163. Rattan A, Ahmad H. 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*. déc 2020;38(3 & 4):284-7.
164. Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Rev Francoph Lab*. nov 2020;2020(526):48-56.
165. Update 46 – Testing strategies for COVID-19 [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/update-46-testing-strategies-for-covid-19>
166. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: An implementation guide [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240017740>
167. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8>
168. Organization WH. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020. 2020 [cité 15 mai 2021]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
169. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19
170. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
171. Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagn Interv Imaging*. août 2020;101(7-8):431-7.
172. Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, Islam N, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 sept 2020;9:CD013639.
173. Place du scanner thoracique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/place-du-scanner-thoracique
174. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. août 2020;296(2):E115-7.
175. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 25 mars 2020;2(2):e200152.
176. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. juill 2020;92(7):891-902.
177. Bollineni V, Nieboer KH, Döring S, Bult N, de Mey J. The role of CT imaging for management of COVID-19 in epidemic area: early experience from a University Hospital. *Insights Imaging*. 29 janv 2021;12(1):10.
178. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. avr 2021;299(1):E177-86.
179. Compte-rendu TDM THORACIQUE IV+ [Internet]. SFR e-Bulletin. 2020 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/compte-rendu-tdm-thoracique-iv-0>
180. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 7 avr 2020;369:m1328.
181. Dépistage en laboratoire des cas suspects d'infection humaine par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
182. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail-redirect/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19))

RÉFÉRENCES

183. Wang K, Kang S, Tian R, Zhang X, Zhang X, Wang Y. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clin Radiol.* 1 mai 2020;75(5):341-7.
184. Moezzi M, Shirbandi K, Shahvandi HK, Arjmand B, Rahim F. The diagnostic accuracy of Artificial Intelligence-Assisted CT imaging in COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *Inform Med Unlocked.* 2021;24:100591.
185. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* août 2020;25(32).
186. Xu B, Xing Y, Peng J, Zheng Z, Tang W, Sun Y, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* oct 2020;30(10):5720-7.
187. Duarte ML, Santos LRD, Contencas AC de S, Iared W, Peccin MS, Atallah AN. Reverse-transcriptase polymerase chain reaction versus chest computed tomography for detecting early symptoms of COVID-19. A diagnostic accuracy systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* oct 2020;138(5):422-32.
188. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui L-P, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 1 juill 2020;370:m2516.
189. Njonjou SRS, Lekpa FK, Ouankou CN, Balti EV, Choukem SP. The challenge of COVID-19 case identification and ascertainment in sub-Saharan Africa: the case of Cameroon. *Pan Afr Med J [Internet].* 20 juin 2020 [cité 19 mai 2021];35(Suppl 2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7875772/>
190. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 nov 2020;11:CD013787.
191. Benoit JL, Benoit SW, de Oliveira MHS, Lippi G, Henry BM. Anemia and COVID-19: A prospective perspective. *J Med Virol.* févr 2021;93(2):708-11.
192. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* juin 2020;42 Suppl 1:11-8.
193. Eljilany I, Elzouki A-N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455-62.
194. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol.* juill 2020;99(7):1421-8.
195. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* sept 2020;57(6):389-99.
196. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* avr 2021;42:60-9.
197. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, Wei L-Y, Chen X, Li X-M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* sept 2020;92(9):1533-41.
198. Farid E, Sridharan K, Alsegaï OA, Khawaja SA, Mansoor EJ, Teraifi NA, et al. Utility of inflammatory biomarkers in patients with COVID-19 infections: Bahrain experience. *Biomark Med.* juin 2021;15(8):541-9.
199. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovsky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol (Berl).* févr 2021;210(1):33-47.
200. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 20 nov 2020;99(47):e23315.
201. An P-J, Zhu YZ, Yang L-P. Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. *Pharmacol Res.* sept 2020;159:104946.
202. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* juill 2020;19(7):102573.
203. Qin J-J, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertens Dallas Tex* 1979. oct 2020;76(4):1104-12.
204. Li L, Zhou Q, Xu J. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. *BioMed Res Int.* 2020;2020:7413673.
205. Yang J, Liao X, Yin W, Wang B, Yue J, Bai L, et al. Elevated cardiac biomarkers may be effective prognostic predictors for patients with COVID-19: A multicenter, observational study. *Am J Emerg Med.* janv 2021;39:34-41.

RÉFÉRENCES

206. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, Qin J-J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* Baltim Md. août 2020;72(2):389-98.
207. Zinellu A, Arru F, De Vito A, Sassu A, Valdes G, Scano V, et al. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 25 oct 2020 [cité 13 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646002/>
208. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 9 sept 2020;370:m3339.
209. Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, Stoian AMP, Bacalbasa N, Diaconu CC. Is There a Relationship between COVID-19 and Hyponatremia? *Med Kaunas Lith*. 9 janv 2021;57(1).
210. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 2021;32(1):151-60.
211. Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Kolahi A-A, Safiri S. Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in Covid-19. *Rev Med Virol*. 2 juin 2021;e2262.
212. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. sept 2020;38(9):1722-6.
213. Liu S-P, Zhang Q, Wang W, Zhang M, Liu C, Xiao X, et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. sept 2020;167:108338.
214. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. sept 2020;167:108382.
215. Fadini GP, Morieri ML, Boscaro F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. oct 2020;168:108374.
216. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. 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. *Int J Lab Hematol*. avr 2021;43(2):324-8.
217. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, Elgaml A, Amin M, El-Mowafy M, et al. 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*. nov 2020;92(11):2473-88.
218. Khamis AH, Jaber M, Azar A, AlQahtani F, Bishawi K, Shanably A. Clinical and laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 15 déc 2020 [cité 21 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664620306033>
219. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 6 janv 2021;9:1107.
220. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. oct 2020;509:180-94.
221. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2020;15(11):e0241541.
222. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. juill 2020;506:145-8.
223. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PloS One*. 2020;15(8):e0238160.
224. Khodeir MM, Shabana HA, Alkhamiss AS, Rasheed Z, Alsoghair M, Alsagaby SA, et al. Early prediction keys for COVID-19 cases progression: A meta-analysis. *J Infect Public Health*. 1 mai 2021;14(5):561-9.
225. Zhang Z-L, Hou Y-L, Li D-T, Li F-Z. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;441-7.
226. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol*. août 2020;97(8):772-6.
227. Lin J, Yan H, Chen H, He C, Lin C, He H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. févr 2021;93(2):934-44.

RÉFÉRENCES

228. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol.* déc 2020;19(6):627-34.
229. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* avr 2021;76(4):396-8.
230. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* janv 2021;397(10270):220-32.
231. Long COVID – COVID Reference [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://covidreference.com/long-covid>
232. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. :35.
233. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* avr 2021;57(4).
234. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1 nov 2020;5(11):1265.
235. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond SI, et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study [Internet]. *Epidemiology*; 2021 janv [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.15.21249885>
236. Therapeutic Management [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/therapeutic-management/>
237. Concomitant Medications [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/concomitant-medications/>
238. Clinical management of COVID-19 patients: living guidance, 25 January 2021||3. The latest evidence [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYN>
239. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* août 2020;288(2):192-206.
240. Vaccinations [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/vaccinations/vaccinations/>
241. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>
242. Note du ministère de la Santé sur le dispositif de prise en charge d'un patient atteint du COVID-19 [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://legal-doctrine.com/edition/note-du-ministere-de-la-sante-sur-le-dispositif-de-prise-en-charge-dun-patient-atteint-du-covid-19/>
243. WHO Global Clinical Platform for the Clinical Characterization of COVID-19: Statistical Analysis Plan, 7 July 2021 [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Clinical-Analytic-plan-2021.1>
244. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance, 7 August 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333752>
245. Global COVID-19 Clinical Platform: Rapid core case report form (CRF) [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical_CRF-2020.4
246. The WHO Global Clinical Platform for COVID-19 [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/data-platform>
247. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy.* 2020;75(7):1742-52.
248. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* sept 2020;14(5):612-20.
249. Rapid core CRF Completion Guidance [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/rapid-core-crf-completion-guidance>
250. Ait-Chaouche A, Aissaoui J. Epidémie COVID-19 : Expérience du laboratoire de diagnostic moléculaire de l'UMMTO dans la réponse et la gestion de la crise sanitaire au niveau de la wilaya de Tizi-

RÉFÉRENCES

- Ouzou. 8 mars 2021 [cité 30 juill 2021]; Disponible sur: <https://dl.ummo.dz/handle/ummo/13428>
251. PLAN DE PREPARATION ET DE RIPOSTE A LA MENACE DE L'INFECTION CORONA VIRUS COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Plan-de-pparation.pdf>
252. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit(PCR-Fluorescence Probing) SANSURE | Advanced Molecule Diagnosis Solutions [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <http://eng.sansure.com.cn/index.php?g=&m=article&a=index&id=81>
253. Aireche H, Benabadi M. [Gene frequencies in the ABO, P and Lutheran systems in Algeria]. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* 1994;1(4):279-89.
254. Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 29 juin 2020;192(26):E694-701.
255. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PloS One.* 2020;15(12):e0243710.
256. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* janv 2021;47(1):60-73.
257. Alharthy A, Aletreby W, Faqih F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health.* mars 2021;11(1):98-104.
258. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 11 janv 2021;11(1):e044640.
259. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 1 oct 2020;180(10):1345-55.
260. Clinical and biochemical characteristics of patients admitted to ICU with SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229922/>
261. Roedel K, Jarczack D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, et al. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses.* mars 2021;34(2):167-75.
262. Hu H-T, Xu S, Wang J, Rao X. Respiratory Support in Severely or Critically Ill ICU Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Curr Med Sci.* août 2020;40(4):636-41.
263. Carlino MV, Valenti N, Cesaro F, Costanzo A, Cristiano G, Guarino M, et al. Predictors of Intensive Care Unit admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* 15 juill 2020;90(3).
264. Yang SS, Lipes J, Dial S, Schwartz B, Laporta D, Wong E, et al. Outcomes and clinical practice in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit in Montréal, Canada: a descriptive analysis. *CMAJ Open.* déc 2020;8(4):E788-95.
265. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy | *Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network* [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
266. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 mars 2020;323(11):1061-9.
267. Kim K, Choi JW, Moon J, Akilov H, Tuychiev L, Rakhimov B, et al. Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan. *J Korean Med Sci.* 23 nov 2020;35(45):e404.
268. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara MF, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Díaz-Mejía BA, et al. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 IN A TERTIARY CARE CENTER IN MEXICO CITY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* 2020;72(3):165-77.
269. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter

RÉFÉRENCES

- observational study. *Heart Lung J Crit Care*. févr 2021;50(1):28-32.
270. Ayed M, Borahmah AA, Yazdani A, Sultan A, Mossad A, Rawdhan H. Assessment of Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Cases in Kuwait. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2021;30(2):185-92.
271. Pellaud C, Grandmaison G, Pham Huu Thien HP, Baumberger M, Carrel G, Ksouri H, et al. Characteristics, comorbidities, 30-day outcome and in-hospital mortality of patients hospitalised with COVID-19 in a Swiss area - a retrospective cohort study. *Swiss Med Wkly*. 13 juill 2020;150:w20314.
272. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannidis C. Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Dtsch Arzteblatt Int*. 3 août 2020;117(31-32):528-33.
273. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. juin 2020;127:104370.
274. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 1 juin 2020;217(6):e20200652.
275. Kerboua KE. NLR: A Cost-effective Nomogram to Guide Therapeutic Interventions in COVID-19. *Immunol Invest*. janv 2021;50(1):92-100.
276. Liu Q, Wang Y, Zhao X, Wang L, Liu F, Wang T, et al. Diagnostic Performance of a Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio-based Nomogram for Predicting In-hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Risk Manag Healthc Policy*. 12 janv 2021;14:117-28.
277. Ghaith MM, Albanghali MA, Aldairi AF, Iqbal MS, Almaimani RA, AlQuthami K, et al. Potential Predictors of Poor Prognosis among Severe COVID-19 Patients: A Single-Center Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale*. 12 avr 2021;2021:6656092.
278. Suardi LR, Pallotto C, Esperti S, Tazzioli E, Baragli F, Salomoni E, et al. Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach. *Int J Infect Dis*. 1 nov 2020;100:258-63.
279. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. déc 2020;30(12):6808-17.
280. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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*. 1 juill 2020;180(7):934-43.
281. Bahloul M, Kharrat S, Chtara K, Hafdhi M, Turki O, Baccouche N, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill COVID-19 patients in Sfax, Tunisia. *Acute Crit Care*. 12 août 2021;
282. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 6 août 2021;11(1):123.
283. Wilde H, Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. A national retrospective study of the association between serious operational problems and COVID-19 specific intensive care mortality risk. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255377.
284. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mai 2020;8(5):475-81.
285. Management of Patients With COVID-19 [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/treatment/effective-treatments/>
286. Antiviral Therapy Summary Recommendations [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/summary-recommendations/>
287. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>
288. Statement on Baricitinib [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-baricitinib/>
289. Immunomodulators Summary Recommendations [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/summary-recommendations/>
290. Statement on Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies EUA [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/th>

RÉFÉRENCES

- erapies/statement-on-anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies-eua/
291. IVIG: SARS-CoV-2 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/ivig---sars-cov-2/>
292. Convalescent Plasma and Immune Globulins [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/convalescent-plasma/>
293. Cell-Based Therapy [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/cell-based-therapy/>
294. Supplements Summary Recommendations [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/summary-recommendations/>
295. Antithrombotic Therapy [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
296. Critical Care [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/summary-recommendations/>
297. Prasad K. The Glasgow Coma Scale: a critical appraisal of its clinimetric properties. *J Clin Epidemiol.* juill 1996;49(7):755-63.

Annexe I : recommandations thérapeutiques internationales pour la prise en charge des patients COVID-19

Thérapie	Utilisation chez les patients COVID-19	Recommandation et référence
Traitement de la COVID-19		
Dexaméthasone	Patients hospitalisés nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique	Fortement recommandée [236]
Corticoïdes systémiques	Patients à l'état sévère ou critique	Fortement recommandée [238]
	Patients à l'état non sévère	Contre recommandation conditionnelle [238]
Dexaméthasone et autres corticoïdes	Patients hospitalisés en état modéré ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène	Fortement contre recommandée [236]
	Patients non hospitalisés, en état bénin ou modéré	Fortement contre recommandée [285]
Hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir	Patients quelle que soit la sévérité de la maladie	Fortement contre recommandée [238]
Chloroquine ou hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine	Traitement des patients hospitalisés	Fortement contre recommandée [286]
Lopinavir/ritonavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH	Patients hospitalisés ou non	Fortement contre recommandée [286]
Remdesivir	Patients hospitalisés	Contre recommandation conditionnelle [238]
Ivermectine	Tous les patients	Contre recommandée [287]
Baricitiniba ou tocilizumab en combinaison avec la dexaméthasone seule ou associée au remdesivir	Patients hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou ventilation non invasive, se présentant au stade avancé ou ayant une élévation des marqueurs de l'inflammation	Modérément recommandée [288]
Baricitinib^a en combinaison avec remdesivir	Patients hospitalisés non intubés, mais nécessitant une supplémentation en oxygène et pour lesquels les corticoïdes ne peuvent pas être utilisés	Modérément recommandée [288]
	Patients hospitalisés lorsque les corticoïdes peuvent être utilisés	Données insuffisantes [289]
Baricitinib en combinaison avec tocilizumab	Tous les patients	Fortement contre recommandée [288]
Baricitinib en combinaison avec les corticoïdes	Tous les patients	Données insuffisantes [289]
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton ou inhibiteurs de janus kinase autre que le baricitinib	Tous les patients	Fortement contre recommandée [289]
Anticorps monoclonaux anti SARS-CoV-2 : bamlanivimab plus etesevimab ou casirivimab plus imdevimab ou sotrovimab	Patients non hospitalisés, à l'état bénin ou modéré, mais à haut risque de gravité	Recommandée [290]
	Patients hospitalisés	Fortement contre recommandée [290]
Sarilumab	Patients admis en USI depuis moins de 24h et nécessitant une ventilation ou oxygénothérapie à haut débit	Données insuffisantes [289]

ANNEXES

	Patients ne nécessitant pas d'USI ou admis en USI depuis plus de 24h, mais ne nécessitant pas de ventilation ou d'oxygénothérapie à haut débit	Fortement contre recommandée [289]
Immunoglobulines spécifiques anti-SARS-CoV-2	Tous les patients	Données insuffisantes [291]
Immunoglobuline intraveineuse non spécifique au SARS-CoV-2	Tous les patients	Fortement contre recommandée [289]
Plasma convalescent à faible titre	Plasma convalescent à faible titre pour tous les patients	Fortement contre recommandée [292]
Plasma convalescent à haut titre	Patients avec une immunité non altérée, mais mécaniquement ventilés	Fortement contre recommandée [292]
	Patients hospitalisés, à immunité non altérée et ne nécessitant pas de ventilation mécanique	Fortement contre recommandée [292]
	Patients hospitalisés dont l'immunité est altérée	Données insuffisantes [292]
	Patients non hospitalisés	Données insuffisantes [292]
Inhibiteurs d'IL-1	Tous les patients	Données insuffisantes [289]
Anticorps monoclonal anti-IL-6 siltuximab	Tous les patients	Fortement contre recommandée [289]
IFN-β	Patient en état bénin ou modéré en début de la maladie	Données insuffisantes [289]
IFN-β ou IFN-α	Patient en état sévère ou critique	Fortement contre recommandée [289]
Colchicine	Patients hospitalisés	Fortement contre recommandée [289]
Colchicine	Patients non hospitalisés	Données insuffisantes [289]
Fluvoxamine	Tous les patients	Données insuffisantes [289]
Cellules souches mésenchymateuses	Tous les patients	Fortement contre recommandée [293]
Statines	Tous les patients	Fortement contre recommandée [237]
IEC ou ARA2	Tous les patients	Fortement contre recommandée [237]
Famotidine	Tous les patients	Fortement contre recommandée [237]
Vitamine D	Tous les patients	Données insuffisantes [294]
Vitamine C	Tous les patients	Données insuffisantes [294]
Zinc	Tous les patients	Données insuffisantes [294]
Traitement des symptômes et des complications de la COVID-19		
Antibiotiques	Patients avec une faible suspicion d'infection bactérienne	Contre recommandée [238]
	Traitement ou prophylaxie des co-infections bactériennes chez les patients en état bénin	Contre recommandée [238]
	Traitement des co-infections bactériennes chez les patients en état modéré ou sévère	Recommandée [238]
Traitement empirique	Traitement des co-infections non bactériennes tel que la malaria ou le SIDA	Recommandée [238]
Antipyrétiques (exemple du paracétamol et des AINS)	Stratégie similaire aux approches utilisées pour les autres patients	Recommandée [237]

ANNEXES

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires	Prévention des TEV chez les patients non hospitalisés	Contre recommandée [295]
Anticoagulants	Doses préventives des TEV pour les patients hospitalisés et poursuit la sortie pour les patients à haut risque de TEV et faible risque d'hémorragies	Recommandée [295]
	Doses thérapeutiques d'anticoagulants pour les patients développant des événements thromboemboliques	Recommandée [295]
Inhibiteurs des pompes à proton ou antihistaminique H2	Prévention des hémorragies gastro-intestinales pour les patients présentant des facteurs de risque	Recommandée [238]
Cristalloïdes équilibrés tamponnés	Réanimation aiguë des patients adultes sous état de choc	Modérément recommandée [296]
Albumine	Usage initial de l'albumine pour la réanimation aiguë des patients adultes sous état de choc	Modérément contre recommandée [296]
Hydroxyéthylamidon	Remplacement du volume intravasculaire chez les patients atteints de sepsis ou de choc septique	Fortement contre recommandée [296]
Noradrénaline	Comme vasopresseur	Fortement recommandée [296]
	Additionner de vasopressine pour la pression artérielle ou diminuer la dose de la noradrénaline	Modérément recommandée [296]
	Additionner d'adrénaline pour la pression artérielle ou diminuer la dose de la noradrénaline	Recommandation optionnelle [296]
Dopamine	A faible dose pour la protection rénale	Modérément contre recommandée [296]
	Traitement de l'état de choc lorsque la noradrénaline est disponible	Fortement contre recommandée [296]
Dobutamine	Patients présentant des signes de dysfonctionnement cardiaque et d'hypoperfusion persistante malgré une charge liquidienne adéquate et l'utilisation d'agents vasopresseurs	Modérément recommandé [296]
Corticoïdes à faible dose	Patients adultes atteints de choc septique réfractaire	Modérément recommandé [296]

Ce tableau résume les plus récentes recommandations émises par l'organisation mondiale de la santé et *COVID-19 Treatment Guidelines Panel* sur les différentes thérapies proposées dans le cadre de la COVID-19. Il n'inclut pas les recommandations concernant les interventions de soins telles que la ventilation mécanique et l'intubation endotrachéale. Par ailleurs, il ne considère pas les recommandations concernant l'usage des thérapies lors des essais cliniques ou pour le traitement des pathologies sous-jacentes. En dehors d'une justification par l'état clinique des patients, il n'est pas recommandé d'interrompre la prise des médicaments pour le traitement des pathologies sous-jacentes pendant la prise en charge aiguë de la COVID-19 [237]. Abréviations : AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARA2, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; COVID-19, *coronavirus disease 2019* ; IEC, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IFN- α , interféron alpha ; IFN- β , interféron bêta ; IL-1, interleukine 1 ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; SIDA, syndrome de l'immunodéficience acquise ; TEV, thromboembolie veineuse ; USI, unité de soins intensifs ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine

Annexe II : critères d'admission des patients COVID-19 en réanimation médicale selon le Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière en Algérie

L'utilisation de critères simples de gravité permet d'identifier rapidement les patients justifiant d'une admission en réanimation les experts utilisent actuellement les critères tels que définis par l'*American Thoracic Society*.

Deux types de critères :

1 - Critères majeurs :

ANNEXES

- Patients nécessitant le recours à la ventilation mécanique et/ou présentant un état de choc septique

2 - Critères mineurs :

- Hypotension artérielle avec PAS \leq 90 mmHg ;
- Atteinte multi lobaire à la radiographie pulmonaire ;
- Et/ ou hypoxémie avec un rapport PaO₂ FIO₂ < 250 mm hg ;
- La présence d'un critère majeur ou 2 critères mineurs justifie l'admission en réanimation.

Les patients concernés sont ceux présentant une insuffisance respiratoire aiguë d'installation rapide inexplicée, avec ou sans notion de contagion ou des patients déjà hospitalisés et dont l'hypoxémie n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie [242].

Annexe III : variables prises en compte lors du recueil des données

Générales	À l'admission en réanimation médicale				Depuis le début des symptômes	À l'admission et durant le séjour en réanimation médicale		
Démographiques et générales	Signes vitaux et scores	Comorbidités		Symptômes	Traitement	RT-PCR et scanner	Complications	Profil biologique
Sexe	Température	Hypertension	Pathologie neurologique chronique	Dyspnée	Liquide par voie orale/gastrique	Date de la RT-PCR	SDRA	Hémogramme GB GR Hb Plq Hq Lympho Neutro
Âge	Fréquence cardiaque	Diabète	Néoplasie	Fièvre	Soluté par voie IV	Date du TDM thoracique	Atteinte rénale aiguë	Bilan inflammatoire CRP
Date de début des symptômes		Pathologie cardiaque chronique		Asthme	Altération de la conscience		Corticoïde	
Date hospitalisation	Pression artérielle diastolique	Obésité	Pathologie pulmonaires chroniques	Toux	Durée de la corticothérapie	Date du TDM thoracique	État de choc	Biomarqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse TP TCA Fb D-dimère
Date admission en réanimation	Pression artérielle systolique	Adénome de prostate	Pathologie hépatique chronique	Fatigue/malaise	Antibiotique		Arrêt cardiaque	
Devenir		Pathologie rénale chronique		Rhumatisme	Douleur musculaire	Durée antibiothérapie	Surinfection bactérienne	Bilan hépatique ASAT ALAT Bili D Bili T Alb
Date de sortie	SpO2	Hyperthyroïdie	Goutte	Céphalée	Antifongique	Arythmie cardiaque	Bilan urinaire Urée Créat	
Groupe sanguin		Dyslipidémie		Douleur thoracique	Anticoagulant systémique	IEC		Anémie
Caractère de l'infection	Score de Glasgow				Inotrope/vasopresseur	OAP	Ionogramme Na K	
Type d'infection					Oxygénothérapie	Crise d'épilepsie tonico-clonique		
Vaccination				Eruption cutanée	Ventilation non invasive	AVC	Autres Glycémie	
					Ventilation invasive	Degré d'atteinte critique		

 Variable nominale
 Variable ordinale
 Variable quantitative

ALAT, alanine aminotransférase ; Alb, albumine ; ASAT, aspartate aminotransférase ; AVC, accident vasculaire cérébral ; Bili D, bilirubine directe ; Bili T, bilirubine totale ; Créat, créatininémie ; CRP, *C reactive protein* ; Fb, fibrinogène ; GB, globules blancs ; GR, globules rouges ; Hb, héloglobinémie ; Hq, hématocrite ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IV, intraveineuse ; K, kaliémie ; Lympho, lymphocytes ; Na, natrémie ; Neutro, neutrophiles ; OAP, œdème aigu du poumon ; Plq, plaquettes ; RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction* ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aigu ; SpO2, saturation pulsée en oxygène ; TCA, temps de céphaline activée ; TDM, tomodensitométrie ; TP, taux de prothrombine ; Urée, urée sanguine

Annexe VI : score de Glasgow

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice	Points
Aucune	Aucune	Aucune	1
A la douleur	Incompréhensible	Réponse stéréotypée en extension à la douleur	2
A la demande ou au bruit	Inappropriée	Réponse stéréotypée en flexion à la douleur	3
Spontanée	Confuse	Mouvement d'évitement non adapté, à la douleur	4
	Orientée et claire	Réponse orientée à la douleur	5
		Obéit à la demande verbale	6

Adapté de Prasad [297]

Annexe V : définitions conformes aux recommandations de l'OMS

Notion	Définition
Pathologie cardiaque chronique	N'inclus pas l'hypertension artérielle mais inclus l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie coronarienne (angine de poitrine, cardiopathie ischémique, cardiopathie athéroscléreuse, antécédent de pontage aortocoronarien, antécédent de pose de stent cardiaque/intervention coronarienne) ; - Insuffisance cardiaque congestive ; - Cardiopathie congénitale (qui provoque des symptômes, nécessite des médicaments ou a nécessité une intervention chirurgicale) ; - Cardiomyopathie ; - Cardiopathie rhumatismale.
Hypertension	Définit par une pression artérielle élevée pour laquelle un médicament a été prescrit.
Diabète	Diabète sucré de type 1 ou 2, nécessitant un traitement oral ou sous-cutané.
Pathologie pulmonaire chronique	N'inclus pas l'asthme, mais inclus : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie pulmonaire obstructive chronique (également maladie obstructive chronique des voies respiratoires, bronchite chronique, emphysème) ; - Fibrose kystique ; - Bronchiectasie ; - Maladie pulmonaire interstitielle (par exemple, fibrose pulmonaire, asbestose, auto-immune) ; - Un besoin préexistant d'oxygénothérapie à long terme.
Asthme	Inclus l'asthme diagnostiqué par un clinicien (y compris les patients atteints d'asthme diagnostiqué qui ne prennent actuellement aucun traitement pour cela).
Pathologie rénale chronique	Inclus : <ul style="list-style-type: none"> - Marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, hématurie d'origine rénale, anomalies électrolytiques dues à des troubles tubulaires, anomalies histologiques rénales, anomalies structurelles détectées par imagerie) ; - Débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1,73 m² ; - Histoire de la transplantation rénale.
Néoplasie	Cancer solide ou malignité hématologique actuel n'incluant pas les cancers déclarés guéris depuis au moins cinq ans.
Pathologie neurologique chronique	Inclus : <ul style="list-style-type: none"> - Paralysie cérébrale ; - Sclérose en plaque ; - Maladie du motoneurone ; - Dystrophie musculaire ;

ANNEXES

	<ul style="list-style-type: none">- Myasthénie gravis ;- La maladie de Parkinson ;- Accident vasculaire cérébral ;- Difficulté d'apprentissage sévère.
Syndrome de détresse respiratoire aigu	Défini selon les critères de Berlin comme suit : <ul style="list-style-type: none">- Survenant dans la semaine suivant une agression clinique connue ou une aggravation des symptômes respiratoires ;- Opacités radiologiques bilatérales qui ne sont pas entièrement expliquées par des épanchements, un collapsus lobaire/pulmonaire ou des nodules ;- Insuffisance respiratoire non entièrement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne.
État de choc	Une insuffisance circulatoire aiguë mettant en jeu le pronostic vital.
Arythmie cardiaque	Arythmie cardiaque incluant par exemple la tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, QT long, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachycardie auriculaire, tachycardie auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de tout degré ou bradycardie, mais n'incluant pas les contractions ventriculaires prématurées, contractions auriculaires prématurées, pauses sinusales ou les variations de rythme dû à la respiration.
Arrêt cardiaque	Manque soudain de pouls palpable, avec une perte de conscience et d'absence de respiration.
Pneumonie	Pneumonie radiologiquement diagnostiquée ou si le diagnostic de sortie est enregistré comme une pneumonie, peu importe l'agent pathogène (pneumonie bactérienne, virale, fongique ou d'origine inconnue). Cela inclut la pneumonie associée au ventilateur.
Hémorragie	Hémorragie à n'importe quel site.
Anémie	Taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme adulte ou à 12 g/dL chez la femme adulte non enceinte.
Atteinte rénale aiguë	Défini comme l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">- Augmentation de la créatinine sérique de $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) en 48 heures ;- Augmentation de la créatinine sérique à $\geq 1,5$ fois la valeur de référence, ce qui est connu ou présumé d'avoir eu lieu au cours des 7 jours précédents ;- Volume d'urine $< 0,5$ mL/kg/heure pendant 6 heures.
Atteinte hépatique aiguë	Défini par l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">- Augmentation de l'alanine transaminase ou aspartate transaminase de deux fois la limite supérieure de la plage normale ;- Hyperbilirubinémie (taux de bilirubine dans le sang deux fois la limite supérieure de la plage normale) ;- Ictère clinique.
Accident vasculaire cérébrale	AVC ischémique (le patient a un dysfonctionnement neurologique aigu causée par un infarctus focal à un ou plusieurs sites du cerveau) ou AVC hémorragique (le patient avait une collection focale de sang dans le parenchyme cérébral ou le système ventriculaire qui n'est pas causé par un traumatisme pouvant entraîner un dysfonctionnement neurologique aigu).
Oxygénothérapie	Ventilation invasive ou non invasive, quel que soit le débit d'oxygène.
Ventilation non invasive	BiPAP ou CPAP
Ventilation invasive	Inclue par exemple la ventilation mécanique avec un ventilateur, mais n'inclus pas la respiration indépendante des patients via trachéotomie.
Administration de liquide par voie orale/gastrique	Défini par les fluides administrés cliniquement, mais pas les liquides bues normalement par les patients.
Administration de soluté par voie intraveineuse	Défini par les solutés administrés par voie intraveineuse pour la réhydratation, les besoins d'entretien ou la réanimation.

ANNEXES

AVC, accident vasculaire cérébral ; BiPAP : Bilevel Positive Airway Pressure ; CPAP : Continuous Positive Airway Pressure ; OMS, organisation mondiale de la santé [249]

Annexe VI : principe de dosage des paramètres biologiques et leurs valeurs normales selon les normes adaptées au CHU de Tizi-Ouzou

Paramètre biologique	Automate	Principe de la méthode	Valeurs normales
Hémoglobine	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	13-17 g/dL
Taux de globules blanc	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	4-10*10 ³ /μL
Taux de globules rouges	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	4.5-5.5*10 ⁶ /μL
Taux de plaquettes	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	150-400*10 ³ /μL
Taux de lymphocytes	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	1.5-4*10 ³ /μL
Taux de neutrophiles	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	2-7.5*10 ³ /μL
Hématocrite	SYSMEX XT1800i	Cytométrie en flux de fluorescence	40-54%
CRP	ARCHITECT ci4100	Turbidimétrie	0.0-6.0 mg/L
D-dimère	Mini VIDAS	ELFA	< 500μg/L
TP	Système Sysmex CA-660	Méthode coagulométrique	70-100%
TCA	Système Sysmex CA-660	Méthode coagulométrique	26-36s
Taux de fibrinogène	Système Sysmex CA-660	Méthode coagulométrique	2-4 g/l
ALAT	ARCHITECT ci4100	Enzymatique ; cinétique	0.0-55.0 UI/L
ASAT	ARCHITECT ci4100	Enzymatique ; cinétique	5.0-34.0 UI/L
BT	ARCHITECT ci4100	Colorimétrique ; diazoréaction	0.0-12.0 mg/L
BD	ARCHITECT ci4100	Colorimétrique ; diazoréaction	0.0-3.0 mg/L
Taux d'albumine	ARCHITECT ci4100	Vert de Bromocrésol	34-50 g/L
Créatininémie	ARCHITECT ci4100	Jaffé ; cinétique	6.0-13.0 mg/L
Urémie	ARCHITECT ci4100	Enzymatique Cinétique UREASE/GLDH UV	0.1-0.5 g/L
Natrémie	AVL 9180 Electro	Potentiométrie directe	135.0-145.0 mmol/L
Kaliémie	AVL 9180 Electro	Potentiométrie directe	3.5-5.0 mmol/l
Glycémie	ARCHITECT ci4100	GOD-POD	0.7-1.1 g/l

ALAT, alanine aminotransferase ; ASAT, aspartate aminotransferase ; BD, bilirubine directe ; BT, bilirubine totale ; CHU, centre hospitalo-universitaire ; CRP, *C reactive protein* ; ELFA, enzyme linked fluorescent assay ; GLDH, glutamate deshydrogénase ; GOD, glucose oxidase ; POD, peroxidase ; TCA, temps de céphaline active ; TP, taux de prothrombine ; UV, ultraviolet

Annexe VII : exploration de la corrélation entre les résultats des différents paramètres biologiques à l'admission et après trois jours suivant l'entrée au service de réanimation médicale

Paramètres biologiques	Sens de la corrélation	Valeur r	Valeur P
À l'admission au service de réanimation médicale			

ANNEXES

Urée sanguine avec le taux d'ASAT	Négatif	-0.460	0.031
Urée sanguine avec la natrémie	Négatif	-0.482	0.037
Urée sanguine avec la kaliémie	Négatif	-0.469	0.043
Taux de globules blancs avec le taux de neutrophiles	Positif	0.932	0.000
Taux de globules blancs avec la glycémie	Négatif	-0.344	0.037
Taux de globules rouges avec le taux d'hémoglobine	Positif	0.885	0.000
Taux de globules rouges avec l'hématocrite	Positif	0.825	0.000
Taux de globules rouges avec l'urée sanguine	Négatif	-0.361	0.022
Taux de globules rouges avec la créatininémie	Négatif	-0.415	0.007
Taux de globules rouges avec la kaliémie	Négatif	-0.505	0.001
Taux de neutrophiles avec le taux de plaquettes	Positif	0.316	0.044
Taux d'hémoglobine avec l'hématocrite	Positif	0.889	0.000
Taux d'hémoglobine avec la glycémie	Négatif	-0.413	0.011
Taux d'hémoglobine avec l'urée sanguine	Négatif	-0.321	0.043
Taux d'hémoglobine avec la créatininémie	Négatif	-0.325	0.038
Taux d'hémoglobine avec la kaliémie	Négatif	-0.616	0.000
Hématocrite avec la créatininémie	Négatif	-0.400	0.010
Hématocrite avec la kaliémie	Négatif	-0.407	0.011
TCA avec le TP	Négatif	-0.774	0.014
Taux de fibrinogène avec le taux d'ALAT	Positif	0.886	0.019
TP avec l'urée sanguine	Négatif	-0.368	0.030
TP avec la créatininémie	Négatif	-0.397	0.018
CRP avec la glycémie	Positif	0.750	0.020
Glycémie avec la kaliémie	Positif	0.350	0.029
Urée sanguine avec la créatininémie	Positif	0.822	0.000
Urée sanguine avec l'albumine	Négatif	-0.479	0.038
Urée sanguine avec la natrémie	Positif	0.420	0.006
Urée sanguine avec la kaliémie	Positif	0.346	0.027
Créatininémie avec le taux de bilirubine totale	Positif	0.331	0.032
Bilirubine totale avec la bilirubine directe	Positif	0.893	0.007
Après 3 jours depuis l'entrée au service de réanimation médicale			
Kaliémie avec le taux de globules blancs	Positif	0.621	0.024
CRP avec la kaliémie	Positif	0.900	0.037
CRP avec la glycémie	Positif	0.900	0.037
Urée sanguine avec le taux de globules rouges	Négatif	-0.860	0.000
Créatininémie avec le taux de globules rouges	Négatif	-0.889	0.000
Créatininémie avec l'urée sanguine	Positif	0.664	0.001
Taux d'hémoglobine avec le taux de globules rouges	Positif	0.938	0.000
Taux d'hémoglobine avec la kaliémie	Positif	0.610	0.027
Taux d'hémoglobine avec l'urée sanguine	Négatif	-0.776	0.003
Taux d'hémoglobine avec la créatininémie	Négatif	-0.913	0.000
Hématocrite avec le taux de globules rouges	Positif	0.846	0.000

ANNEXES

Hématocrite avec l'urée sanguin	Négatif	-0.832	0.001
Hématocrite avec la créatininémie	Négatif	-0.759	0.003
Hématocrite avec le taux d'hémoglobine	Positif	0.873	0.000
Taux de lymphocytes avec le taux de globules blancs	Positif	0.774	0.001
Taux de lymphocytes avec la kaliémie	Positif	0.578	0.039
Taux de neutrophiles avec le taux de globules blancs	Positif	0.991	0.000
Taux de neutrophiles avec la kaliémie	Positif	0.794	0.006

ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; CRP, C reactive protein ; TCA, temps de céphaline activée ; TP, taux de prothrombin

Résumé

Contexte : La pandémie de la COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) est un problème sanitaire d'ampleur mondiale et la réduction de la mortalité des patients COVID-19 admis en réanimation médicale constitue un point clé pour gérer cette pandémie.

Objectif : Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients COVID-19 admis en réanimation médicale afin d'optimiser leur prise en charge.

Méthodes : étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, descriptive incluant tous les patients de diagnostic confirmé pour l'infection au SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), admis en réanimation médicale au centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, unité NEDIR Mohamed entre le 1^{er} novembre 2020 et le 31 décembre 2020.

Résultats : un total de 49 patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian était de 71 (62.5-80) ans, 35/49 (71.4%) patients étaient des hommes et 34/49 (69%) patients avaient au moins une comorbidité. La dyspnée comme symptôme (28/49 (57%) patients) et le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) comme complication (49/49 (100%) patients) étaient les plus prévalents. Le taux CRP (*C reactive protein*) à l'admission était corrélé au nombre de complications par patients ($r = 0.683$; $P = 0.021$) et le degré d'atteinte critique était le plus souvent « étendu » (19/43 (44%) patients). Par ailleurs, 48/49 (98%) patients ont reçu une antibiothérapie et 41/48 (85%) patients étaient décédés.

Discussion : le taux de mortalité dans cette étude était beaucoup plus élevé que par rapport aux précédentes études. Des mesures préventives doivent être entreprises afin de réduire la mortalité lors des prochaines vagues d'épidémies de COVID-19.

Conclusion : Ce travail souligne des insuffisances dans nos pratiques cliniques. D'autres études sont encouragées pour vérifier nos résultats et compléter l'analyse descriptive à travers l'Algérie.

Abstract

Background: the COVID-19 (2019 coronavirus disease) pandemic is a global health problem and the reduction of the mortality of COVID-19 patients admitted to intensive care unit is a key point in managing this pandemic.

Objective: describe the clinical, laboratory, radiological and therapeutic characteristics of COVID-19 patients admitted to intensive care unit in order to optimize their management.

Methods: this is a retrospective, observational, single-center, descriptive study including all patients with a confirmed diagnosis for SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) infection, admitted to intensive care unit at the Tizi Ouzou university hospital center in NEDIR Mohamed unit between November 1, 2020, and December 31, 2020.

Results: a total of 49 patients were included in this study. The median age was 71 (62.5-80) years, 35/49 (71.4%) patients were males and 34/49 (69%) patients had at least one comorbidity. Dyspnea as a symptom (28/49 (57%) patients) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) as a complication (49/49 (100%) patients) were the most prevalent. The CRP (*C reactive protein*) level at admission was positively correlated with the number of complications per patient and the degree of critical impairment was most often "extended" (19/43 (44%) patients). Furthermore, 48/49 (98%) patients received antibiotic therapy and 41/48 (85%) patients had died.

Discussion: the mortality rate in this study was much higher than compared to previous studies. Preventive measures should be taken to reduce mortality in the next waves of COVID-19 outbreaks.

Conclusion: This work highlights shortcomings in our clinical practices. Further studies are encouraged to verify our results and complete the descriptive analysis across Algeria.