

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Mouloud Mammeri Faculté  
de Médecine département de  
pharmacie  
Tizi Ouzou



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
قسم الصيدلة  
تيزي وزو

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION D'UN  
**DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement le 04 Octobre 2022



**ETUDE DU PROFIL HEMATIMETRIQUE AU DIAGNOSTIC DE  
L'INFECTION A COVID-19 DES PATIENTS HOSPITALISES AU  
SERVICE DE PNEUMO -PHTISIOLOGIE ET REANIMATION  
POLYVALENTE UNITE BELLOUA DU CHU DE TIZI-OUZOU  
(2021-2022)**

Réalisé par :

*Melle*BOUCHELIT Mouna

*Mr*BOUHERAOUA Nasr Ellah

*Melle*OUERDANE Hadjer

Encadré par :

Pr. KESSAL Fatma

Co-encadré par :

Pr. HAMEGALI

Membres du jury :

Dr. SISMAIL Nedjma : MAHU Hémobiologie et transfusion sanguine

Dr. CHERIFI Lynda : MAHU Microbiologie

Dr. DRIS Mohamed: MAHU Réanimation polyvalente

Pr. KESSAL Fatma: MCB Hémobiologie et transfusion sanguine

Présidente

Examinatrice

Examinateur

Rapporteur

# Remerciements

---

*On remercie Dieu tout puissant de nous avoir accordé la puissance et la volonté pour achever ce travail.*

*Ce mémoire a été effectué dirigé par Madame le Pr. F.KESSAL MCB en Hémodiagnostic et transfusion sanguine à L'UMMTO Faculté de Médecine, Département de pharmacie; nous adressons nos sincères remerciements à Madame le Professeur F.KESSAL Promotrice du mémoire pour son suivi, ses conseils judicieux, son aide précieuse et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.*

*On tient à remercier avec la plus grande gratitude Madame le Dr. N.SISMAIL Maître assistante en Hémodiagnostic et transfusion sanguine à L'UMMTO Faculté de Médecine, Département de pharmacie de l'honneur qu'elle nous fait d'avoir acceptée de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous remercions également Madame le Dr. L.Chérifi Maître assistante en Microbiologie à L'UMMTO Faculté de Médecine, Département de pharmacie d'avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinatrice.*

*Nous tenons à présenter nos sincères remerciements à Monsieur le Dr.S.DRIS Maître assistante en Réanimation polyvalente à L'UMMTO Faculté de Médecine, d'avoir accepté d'être examinateur et membre de ce jury.*

*Nos vifs remerciements à Monsieur le Pr. A.HAMEG professeur à L'UMMTO Faculté de Médecine qui nous a fait l'honneur de nous Co-encadrer dans ce mémoire.*

# *Dédicace*

*A mes très chers parents, source  
de vie, d'amour et d'affection*

*A mes chères sœurs, source de  
joie et de bonheur*

*A toute ma famille source  
d'espoir et de motivation*

*A tous mes collègues et amis*

*A vous chers lecteurs*

*Je dédie ce modeste travail*

*Hadjer*

*serendipity is sweet*



# *Dédicace*

*Je remercie Allah qui m'a donné  
le courage la force et la patience  
pour accomplir mes études ainsi ce  
travail. Je dédie ce modeste  
travail :*

*A mon cher père, a ma chère mère  
aucun hommage ne pourrait être  
à la hauteur de l'amour dont ils  
ne cessent de me combler , Que  
dieu leur procure bonne santé et  
longvie*

*A ma sœur Hadjer la plus proche  
de mon cœur que dieu t'aide à  
réaliser tes rêves*

*A ma tante Sabah pour son  
encouragement, son soutien*

*A la mémoire de mes grand s-  
parents*

*A toutes ma famille et tous ceux  
qui m'aiment*

*serendipity & sweet*  
**Mouna**



# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire a mes chères  
parents qui m'ont toujours soutenu  
tout au long de mes années d'études  
En signe de reconnaissance, qu'ils  
trouvent ici, l'expression de ma  
profonde gratitude pour tout ce  
qu'ils ont consenti d'efforts et de  
moyens pour me voir réussir*

*A toute ma famille, Mes très chères  
sœurs Soundous, Tasnim, mon chère  
frère Imad A ma grand mère  
Aïcha, A ma chère tante Hassiba et  
son mari Mr Khaled, &HS.*

*A Mes amis : Terras Koceïla, &  
Zerouki Rafik*

*Nasr Ellah*

*serendipity is sweet*

## Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	<b>i</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>vi</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>viii</b>
<b>Liste des abrévitions</b> .....	<b>ix</b>
<b>Introduction et problématique</b> .....	<b>1</b>
<b>Objectifs</b> .....	<b>5</b>

## Partie théorique

### Chapitre I: Généralités sur l'agent causal SARS-CoV-2

I.1. Rappel Historique sur la COVID 19.....	5
I.2. Epidémiologie de la pandémie de la COVID 19 dans le monde .....	6
I.2.1. L'Asie .....	6
I.2.2. L'Europe.....	6
I.2.3. Les Etats Unis d'Amérique et les pays d'Amérique latine.....	7
I-3- Epidémiologie de la pandémie de la COVID 19 en Algérie .....	9
I.4. Taxonomie et structure du SARS-CoV-2.....	11
I.4.1. Taxonomie .....	11
I.4.2. Structure du virion et de son génome .....	11
I.5. Origine et variabilité génétique du SARS-CoV-2 .....	13
I.5.1. Origine de l'anthropozoonose .....	13
I.5.2. Variabilités génétiques du SARS-Cov-2 .....	14
I.6. Cycle de réplication du SARS-CoV-2 .....	15
I.6.1. Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte .....	15
I.6.2. Processus de réplication.....	16
I.7. Réponse immunitaire inadaptée durant l'infection à SARS-CoV-2.....	19
I.7.1. Réponse anti-virale immédiate (innée).....	19
I.7.2. Amplification de la réponse immunitaire .....	20

I.8. Réponses adaptatives contre le SARS-CoV-2.....	21
I.8.1. Réponses anticorps .....	21
I.8.2. Réponses lymphocytaires T .....	22
I.9. Pathogenèse du SARS-CoV-2.....	24
I.10. Voies de transmissions et incubation.....	26
I.10.1. Voies de transmissions .....	26
I.10.2. Les phases de transmission .....	26
I.10.3. L'incubation .....	27

**Chapitre II: Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19**

II.1. Diagnostic.....	30
II.1.1. Anamnèse.....	30
II.1.2. Présentations cliniques .....	30
II.1.3. Examens biologiques.....	32
II.1.4. Paramètres radiologiques.....	33
II.2. Prise en charge thérapeutique en hospitalisation des patients à Covid 19.....	34
II.2.1. Traitement non spécifique ou symptomatique.....	34
II.2.2. Traitement spécifique curatif .....	35
II.3. Éléments de gravité et pronostic .....	41
II.3.1. Évolution.....	41
II.3.2. Facteurs de gravité.....	41
II.3.3. Facteurs de risque de complication .....	41
II.4. Protocole de prise en charge thérapeutique en hospitalisation.....	41
II.4.1. Démarche thérapeutique .....	41
II.4.2. Protection .....	42

**Partie pratique**

<b>Patients &amp; méthodes.....</b>	<b>43</b>
I.1. Type d'étude.....	43

I.2. Lieu de l'étude.....	43
I.3. Période de l'étude .....	43
I.4. Population de l'étude .....	43
I.4.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion .....	44
I.4.2. Les moyens de l'étude .....	44
I.5. Déroulement de l'étude.....	44
I.5.1. Phase préparatoire .....	44
I.5.2. Phase de réalisation du mémoire.....	45
I.6. Calcul du taux de létalité.....	46
I.7. Analyse statistique .....	46
I.8. Considérations éthiques .....	47
<b>Résultats.....</b>	<b>48</b>
II.1. Partie 1 : Description de la population d'étude.....	48
II.1.1. Selon le sexe .....	48
II.1.2. Selon l'âge .....	49
II.1.3. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge et le sexe .....	50
II.1.4. Répartition des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon le sexe .....	51
II.1.5. Répartition des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon les tranches d'âge.....	52
II.2 Partie 2 : Données cliniques et biologiques .....	53
II.2.1. Répartition des patients atteints de COVID-19 selon leur profil clinique a l'admission.....	53
II.2.2 Répartition des patients atteints de COVID-19 selon leur profil radiologique à l'admission.....	55
II.2.3.Répartition des patients atteints de COVID-19 selon leur profil biologique à l'admission.....	56
II.3. Partie 3 : Etude de la létalité des patients atteints de COVID-19 durant la période de l'étude.....	63

II.3.1. Devenir des patients à la date point (date d'arrêt de l'étude) .....	63
II.3.2. Taux de létalité en fonction du sexe.....	63
II.3.3. Taux de létalité en fonction de l'âge .....	64
II.3.5. Etude comparative : létalité et paramètres hématimétriques .....	66
<b>Discussion .....</b>	<b>70</b>
III.1. Biais et contraintes de l'étude.....	70
III.2. Discussion des principaux résultats.....	70
III.2.1. Profil démographique.....	70
III.2.2. Profil clinique et radiologique .....	71
III.2.3. Profil hématimétrique .....	72
III.2.4. Etude de la létalité des patients atteints de la COVID-19 durant la période de l'étude .....	73
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>76</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>78</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>93</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>97</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Nombre de cas (bleu) et nombre de décès (rouge) dans le monde (lignes pleines) et nombre des nouveaux cas et décès (pointillés). .....	8
<b>Figure 2:</b> Nombre quotidien de décès en Europe , Amérique et Asie depuis le début de la pandémie en moyenne mobile sur 7 jours .....	9
<b>Figure 3:</b> Nombre de cas (bleu) et nombre de décès (rouge) en Algérie (lignes pleines ) et nombre des nouveaux cas et décès (pointillés). .....	10
<b>Figure 4:</b> Structure illustrée du SARS-CoV-2(29903nucléotides).....	12
<b>Figure 5:</b> Structure schématisée de l'organisation génomique du SARS-CoV-2 .....	13
<b>Figure 6:</b> Mécanisme d'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule(1) .....	16
<b>Figure 7:</b> Phylogénie , structure et réplication du SARS-CoV-2 .....	18
<b>Figure 8:</b> Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 .....	23
<b>Figure 9:</b> Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19.....	25
<b>Figure 10:</b> Tomodensitométrie thoracique d'une pneumonie à Sars-CoV-2.....	33
<b>Figure 11:</b> Composition du génome, cycle de réplication et cibles thérapeutiques potentielles. ....	39
<b>Figure 12:</b> Organigramme de l'étude.....	47
<b>Figure 13:</b> Répartition des patients selon le sexe (CHU TiziOuzou2022).....	48
<b>Figure 14 :</b> Représentation graphique de la répartition des patients selon l'âge (CHU Tizi Ouzou2021-2022) .....	50
<b>Figure 15:</b> Représentation graphique de la répartition des patients selon l'âge et le sexe(CHU Tizi Ouzou2021-2022) .....	51
<b>Figure 16:</b> Représentation graphique des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon le sexe .....	52
<b>Figure 17:</b> Répartition des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon les tranches d'âge (CHU Tizi Ouzou 2021-2022).....	53
<b>Figure 18:</b> Représentation des sujets selon le SpO2à l'admission .....	54
<b>Figure 19:</b> Répartition des patients selon les signes cliniques à l'admission (CHU –Tizi - Ouzou2021-2022).....	55
<b>Figure 20:</b> Représentation des patients selon le taux de la CRP .....	57
<b>Figure 21:</b> Représentation des patients selon le taux de l'hémoglobine .....	58
<b>Figure 22:</b> Représentation des patients selon le taux de leucocytes .....	59

<b>Figure 23:</b> Représentation des patients selon le taux de PNN.....	61
<b>Figure 24:</b> Représentation des patients selon le taux de lymphocytes.....	61
<b>Figure 25:</b> Représentation des patients selon le taux de thrombocytes .....	62
<b>Figure 26:</b> Devenir des patients en fonction du sexe (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022).....	63
<b>Figure 27:</b> Taux du décès en fonction de l'âge (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022).....	64
<b>Figure 28:</b> Représentation graphique des patients décédés en fonction de la présence et de l'absence de la triade (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022) .....	65
<b>Figure 29:</b> Représentation graphique des patients décédés en fonction de la présence et de l'absence des signes respiratoires (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022).....	65
<b>Figure 30:</b> Représentation graphique des patients décédés en fonction de la présence et de l'absence du SDRA (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022) .....	66
<b>Figure 31:</b> Représentation graphique des patients décédés de sexe féminin et masculin en fonction de la présence et de l'absence de l'anémie (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022).....	67
<b>Figure 32:</b> Taux de décès des patients en fonction des lymphocytes (CHU Tizi- Ouzou 2021-2022).....	69

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Répartition des patients selon le sexe (CHU TiziOuzou2021-2022) .....	48
<b>Tableau II:</b> Fréquence des patients selon l'âge (CHU TiziOuzou2021-2022).....	49
<b>Tableau III:</b> Fréquence des maladies chroniques / ou facteurs de comorbidités chez les patients atteints de COVID-19 (CHU Tizi-Ouzou2021-2022).....	55
<b>Tableau IV:</b> Les degrés d'atteinte à la TDM thoracique des patients atteints de COVID-19 (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022).....	56
<b>Tableau V:</b> Profil de la lignée érythrocytaire des patients atteints de COVID-19.....	58
<b>Tableau VI:</b> Profil de la lignée leucocytaire des patients atteints de COVID-19.....	60
<b>Tableau VII:</b> Profil de la lignée thrombocytaire des patients atteints de COVID-19.....	62
<b>Tableau VIII:</b> Devenir des patients atteints de COVID-19 durant la période d'étude (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022).....	63
<b>Tableau IX:</b> Taux de décès des patients en fonction des leucocytes (CHU Tizi- Ouzou2021-2022).....	67
<b>Tableau X:</b> Taux de décès des patients en fonction des PNN (CHU Tizi- Ouzou 2021-2022) .....	68
<b>Tableau XI:</b> Taux de décès des patients en fonction des lymphocytes (CHU Tizi-Ouzou2021-2022).....	69

## **Abréviations**

**ACE2** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

**ALAT** : Alanines Aminotransférases

**ARN** : AcideRibonucléique

**ASAT** : Aspartates Aminotransférases

**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**CD** : Cluster de Différenciation

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**COVID-19** : CoronaVirus Disease 2019

**CP** : CodePostale

**CPK** : Créatine PhosphoKinase

**CRP** : C- Réactif Protéine

**CXCL17** : Chemokine (C-X-C motif) Ligand 17

**DS** : Diabète Sucré

**F** :Féminin

**FFP2** : Filtering Face Piece

**FiO<sub>2</sub>** : Fraction Inspiratoire d'oxygène

**Gly** : Glycémie

**Glycoprotéine S**: GlycoprotéineSpike

**GSCF**: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

**Hb** : Hémoglobine

**HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire

**HCSP** : Haut Conseil de Santé Publique

**HE** : l'Hémagglutinine-Estérase

**HKU1** : Human Coronavirus HKU1

**HS** : l'Hémagglutinine-Estérase

**HTA** : Hyper Tension Artérielle

**IBM SPSS**: International Business Machines Statistical Package for Science

**IFN** : Interféron

**IG** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukine

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IP10**: Interferon Gamma-Induced Protein

**IRF3**: Interferon Regulatory Factor 3

**ISG**: Interferon Stimulated Gene

**Kb** : Kilobases

**LBA** : Lavage Broncho alvéolaire

**LDH** : Lactate Déshydrogénase

**M** : Masculin

**Max** : Maximum

**MCP1** : Monocyte Chemoattractant Protein 1

**Med** : Médiane

**MERS-CoV** : Middle East Respiratory Syndrom Corona Virus

**Min:** Minimum

**MIP1A:** Macrophage Inflammatory Protein 1 Alpha Human Recombinant

**N :** nombre de cas

**N FkB :** Nuclear Factor-Kappa B

**N.F.S :** Numération Formule Sanguine

**NK :** Natural Killer

**nm:** nanomètre

**NSP4 :** Protéine Non Structural 4

**O2 :** Dioxygène

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

**ORF :** Open Reading Frames (cadres de lecture ouverts)

**P :** P valu

**PaO2 :** Pression partielle en Oxygène

**PAI :** l'Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène

**PAL :** Phosphatase Alcaline

**Pa systolique :** Pression artérielle systolique

**PEP :** Pression Expiratoire Positif

**PNB :** Polynucléaires basophiles

**PNE :** Polynucléaires éosinophiles

**PNN :** Polynucléaires Neutrophiles

**Protéine E :** Protéine d'Enveloppe

**Protéine M :** Protéine de Membrane

**Protéine N :** Nucléocapside

**Protéine S** : Protéine Spike

**PRR** : Cellulaires Pattern Recognition Receptor

**QSP** : Quantité Suffisante Pour

**RBD**:Receptor Binding Domain

**RBM**: Receptor Binding Motif

**RH** : Rhésus

**Rt-PCR** : RéversTranscriptase Polymérase Chain Réaction

**SARS-CoV-1** : Syndrome Respiratoire Aigue Sévère à Corona Virus-1

**SARS-Cov-2** : Syndrome Respiratoire Aigue Sévère à Corona virus-2

**SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

**SpO2** : Saturation pulsé en Oxygène

**TDM** : Tomodensitométrie

**LTh** : Lymphocytes T Helper

**TGMH** : Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine

**TLR** : Récepteurs de type Toll

**TMPRSS2** : Récepteur Transmembranaire Protéase Sérine 2

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**TP** : Taux de Prothrombine

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VS** : Vitesse de Sédimentation

**Vt** : Volume total

# **Introduction & problématique**

## Introduction et problématique

Le 31 décembre 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été informée d'une épidémie de « pneumonie de cause inconnue » dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine. Les premiers individus infectés avaient tous été dans un marché de fruits de mer à Wuhan. [1]

Le 11 février 2020, l'OMS nomme officiellement la maladie : « maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) » [2,3] (acronyme de l'anglais : coronavirus disease 2019).

Une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale causée par la souche de coronavirus 2 nommée par le comité international de taxonomie des virus (SARS-CoV-2) » [3] (severe acute respiratory syndrome coronavirus) ou syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2.

Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considérée comme une pandémie mondiale. [4]

La commission nationale de santé en Chine annonce que le nouveau virus est transmissible entre humains [5] et a une période d'incubation pouvant aller jusqu'à deux semaines, et surtout que la contagion est possible durant la période d'incubation. De ce fait, s'il ne fait pas l'objet d'une politique de détection systématique et précoce, il est susceptible de se répandre avec une croissance exponentielle [6]. Vu la rapidité de la propagation de cette maladie dans plusieurs pays du monde, l'OMS a qualifiée cette pandémie comme une urgence de santé publique de portée internationale. [7] ils'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de 20 ans. [8]

En décembre 2020, la maladie tue principalement les personnes âgées, 78 % des victimes de la Covid-19 ayant 75 ans et plus. Ce taux monte à 92 % pour les personnes de 65 ans et plus. [9]

La période d'incubation varie de 2 à 14 jours avec une médiane de 5 jours. [15] Il apparaît que les principaux signes cliniques de la COVID-19 sont la fièvre, la toux, la myalgie, l'asthénie, la dyspnée, les céphalées, les odynophagies et les signes gastro-intestinaux. [13]

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est la cause physiologique principale de mortalité due à la Covid-19. [16]

Plusieurs facteurs de risque sont connus pour avoir aggravé l'état des patients atteints de COVID-19 et avoir augmenté ainsi la mortalité.

## Introduction et problématique

Parmi ces facteurs on distingue l'hypertension artérielle (HTA ), le diabète sucré , les pathologies cardiovasculaires , les pathologies respiratoires obstructives, l'âge avancé ainsi que d'autres facteurs de comorbidités.[17,18]

Le diagnostic positif du COVID-19 repose sur un ensemble d'éléments regroupant la notion de contact avec un cas suspect/confirmé de COVID-19, les résultats des prélèvements virologiques, et la présence de signes cliniques et radiologiques évocateurs.[19-23]Les

examens virologiques consistent en un test d'acide nucléique SRAS-CoV-2 (par écouvillonnage nasopharyngée ou d'autres échantillons des voies respiratoires supérieures) et/ou un test sérologique des immunoglobulines (IgM et IgG) qui a une spécificité > 95% pour le COVID-19.[21,24] Cependant, l'analyse des caractéristiques cliniques et démographiques des patients COVID-19 de par le monde, a permis d'observer une sémiologie plus riche, différente d'un pays à un autre.[19,25-29]. Les études de modélisation qui ont été conduites depuis l'annonce des premiers cas de Covid-19 ont permis d'estimer la taille de l'épidémie et la sévérité de la maladie. Néanmoins, de nombreuses questions restent sans réponse. Quelles sont les personnes les plus à risque de développer des symptômes graves ? Quel est le niveau de transmissibilité du SARS-CoV-2 dans la population ? Quelle est la contribution des cas pauci-symptomatiques ou asymptomatiques dans la transmission ? Y répondre reste difficile dans ce contexte de flambée de cette maladie infectieuse sans aucun historique. Obtenir des données nécessite des études qui restent difficiles à mener lors d'une vaste épidémie émergente.

Pour bien lutter contre cette pandémie, les autorités sanitaires à travers le monde ont besoin d'identifier au moins le profil épidémiologique, clinique, biologique et radiologique des patients hospitalisés pour COVID-19. En Algérie, le ministère de la santé a constitué une commission scientifique très tôt sur le sujet qui a pour but d'émettre les recommandations nationales dans la gestion de cette crise. Les examens biologiques pré thérapeutiques systématiques proposé par cette commission comprennent au minimum : un hémogramme ou une numération formule sanguine (NFS), dans les stades ultérieurs seront demandé entre autre les D Dimères, un bilan d'hémostase standard et d'autres examens biochimiques.

Notre étude à pour objectifs principal la description du profil préliminaire des données hématologiques des patients atteints de la Covid-19 et son intérêt dans le pronostic, il s'agit

## **Introduction et problématique**

des patients ayant été hospitalisés au service de Pneumologie de l'unité Belloua du CHU de Tizi Ouzou durant la période allant du mois de mai 2021 au mois de mars 2022 (10 mois). La connaissance d'un (des) éventuel(s) profil(s) hématologique(s) des patients atteints de la Covid-19 a été le sujet de plusieurs études rétrospectives, prospectives, méta-analyses et revues de la littérature qui se sont intéressées à cette question. C'est dans ce concept que nous nous sommes intéressées à proposer cette modeste étude.

# Objectifs

## **Objectifs**

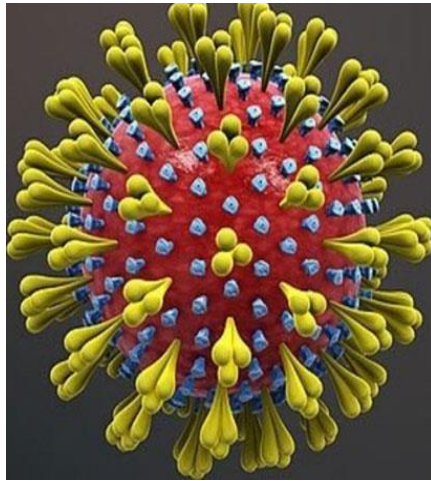
### **Objectif principal :**

Décrire le profil hématimétrique au diagnostic des patients atteints de la Covid-19 hospitalisés au service de pneumologie -physiologie de l'unité Belloua du CHU de Tizi Ouzou durant la période allant du mois de mai 2021 au mois de mars 2022, et son intérêt dans le pronostic.

### **Objectifs secondaires :**

- Décrire les données épidémiologiques des patients de la population d'étude atteints de la Covid-19;
- Décrire les données cliniques au diagnostic des patients de la population d'étude atteints de la Covid-19;
- Déterminer le taux de létalité en fonction des données cliniques et hématologiques.

**Revue de la littérature**  
**Maladie à**  
**Coronavirus 2019**  
**(COVID 19) ou**  
**SARS-COV-2**



**Chapitre I**  
**Généralités sur**  
**l'agent causal**  
**SARS-CoV-2**

La Covid-19 est une pandémie d'une maladie infectieuse émergente, appelée la maladie à coronavirus 2019 ou Covid-19, provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2. Elle apparaît le 16 novembre 2019 à Wuhan,[30] dans la province de Hubei (en Chine centrale), avant de se propager dans le monde.

### **I.1. Rappel Historique sur la COVID19**

En Décembre 2019, plusieurs cas de pneumonies inexplicables surviennent concomitamment dans la ville de Wuhan , dans la Province du Hubei , 7ème ville chinoise , peuplée de 11 millions d'habitants . Le cluster semble centré sur le South China SeafoodMarket , un vaste marché de fruits de mer et d'animaux vivants.

Le 30 décembre, la première mention de cette épidémie hors de Chine est publiée par les autorités chinoises. Le lendemain, s'est tenu un symposium urgent dans plusieurs hôpitaux de la ville de Wuhan à propos du traitement de cette pneumonie : le bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est informé de 44 cas de pneumonies inexplicables, dont 11 patients dans un état grave.

Le 1er janvier : les autorités de Wuhan ferme le Sea Food Market pour des raisons sanitaires et le virus sera rapidement identifié comme appartenant à la famille des Coronaviridae, ayant plusieurs similitudes avec le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) alerte dans un premier temps la République populaire de Chine et ses autres États membres, puis prononce l'état d'urgence de santé publique à l'échelle internationale le 30 janvier 2020.

Le 11 mars 2020 , l'épidémie de Covid -19 est déclarée pandémie [31]par l'OMS qui demande des mesures de protection essentielles pour prévenir la saturation des services de soins intensifs et pour renforcer l'hygiène préventive (suppression des contacts physiques, bises et poignées de mains , fin des regroupements ainsi que des déplacements et voyages non indispensables , promotion du lavage des mains , mise en application de quarantaine , etc .).

Pour freiner la

formation de nouveaux foyers de contagion et préserver les capacités d'accueil de leurs hôpitaux

, de nombreux pays décident des mesures de confinement , la fermeture de leurs frontières et l'annulation des manifestations sportives et culturelles.

**I.2.Epidémiologie de la pandémie de la COVID 19 dans le monde :****I.2.1.L'Asie:**

La Chine source de l'épidémie est le pays du continent asiatique qui a connu la plus grande épidémie de COVID-19 : 2 097 925 personnes y ont contracté le virus et 14 606 en sont décédées jusqu'au 02 juin 2022 et 99 228 patients se sont rétablis de la maladie.[32]

- La première apparition de symptômes à l'extérieur de la Chine a eu lieu en Thaïlande le 13 janvier 2020, soit moins de deux semaines après le début de l'épidémie. C'est une voyageuse chinoise qui a transporté le virus. Le pays de l'Asie de l'Est a toutefois bien contenu la maladie.
- La Corée de sud :le pays le plus touché par la COVID-19 sur le continent asiatique, près de 18 141 835 cas ont été confirmés et 24 229 décès causés par le virus ont été signalés Selon les autorités sud-coréennes, une femme de nationalité chinoise résidant à Wuhan aurait importé le virus en Corée du Sud le 19 janvier2020.
- Le Japon : le bateau de croisière Diamond Princess a été accosté à Yokohama, au Japon, du 4 février au 25 mars, après que des cas de COVID-19 eurent été détectés chez les passagers Près de 712 cas de COVID-19 ont été répertoriés sur le bateau. 13 passagers en sont décédés.[32]
- En Iran : plus de 7 millions Iraniens ont été contaminés et plus de 140 000 sont morts. L'Iran a été le principal foyer de l'épidémie au Moyen-Orient.
- Le premier cas de la pandémie de Covid-19 en Inde est signalé dans l'État du Kerala le 30 janvier 2020, en provenance de la Chine.[33] Au 11 octobre 2020, les autorités ont confirmé un total de plus de 7 000 000 de cas de contamination et plus de 108 000 morts dans le pays.

**I.2.2. L'Europe:**

L'Europe devient courant mars le nouveau foyer central de l'épidémie devenue pandémie. La première vague a retentie sur le continent européen à partir de la mi-avril 2020 et l'Amérique devient son foyer principal en mai 2020. L'Europe est ensuite touchée par plusieurs vague ssuccessives entre l'automne 2020 et le printemps 2022. Au 31 mars 2022, la

pandémie a été la cause d'au moins 1,9 million de décès en Europe, soit 30 % du total mondial, selon les données officielles compilées par l'université américaine Johns-Hopkins.[34]

Les premiers cas européens sont détectés en France le 24 janvier 2020, puis en Allemagne le 28 janvier et en Italie le 29 janvier. Au 17 mars 2020, tous les pays européens ont déclaré au moins un cas confirmé.

Premier pays où l'épidémie prend d'inquiétantes proportions, l'Italie place en quarantaine onze villages du Nord le 24 février, tandis que se multiplient en Europe les annonces d'annulation de grands évènements sportifs et culturels. Le 8 mars 2020, 17 millions d'Italiens sont placés en confinement strict, décision étendue le 10 mars à toute l'Italie qui devient ainsi le premier pays de la planète à généraliser sur l'ensemble de son territoire des mesures aussi draconiennes pour tenter d'enrayer la progression de la Covid-19.

L'Espagne prend des mesures similaires à compter du 15 mars, la France en fait autant le 17 mars, suivie de l'Allemagne le 22 mars. Le Royaume-Uni est le dernier des cinq grands pays d'Europe de l'Ouest à adopter le 24 mars des mesures de confinement. Tous les pays d'Europe mettent en place un confinement strict ou partiel dans le courant du mois de mars.

### **I.2.3. Les Etats Unis d'Amérique et les pays d'Amérique latine:**

De mai 2020 à août 2020, le pays est devenu l'épicentre de la pandémie, et selon l'OMS[33] le pays où la pandémie de Covid-19 a le plus rapidement progressé.

Le premier signalement d'un cas de Covid-19 aux États-Unis a lieu le 21 janvier 2020, chez un homme qui est revenu le 15 janvier d'une visite familiale à Wuhan, en Chine.

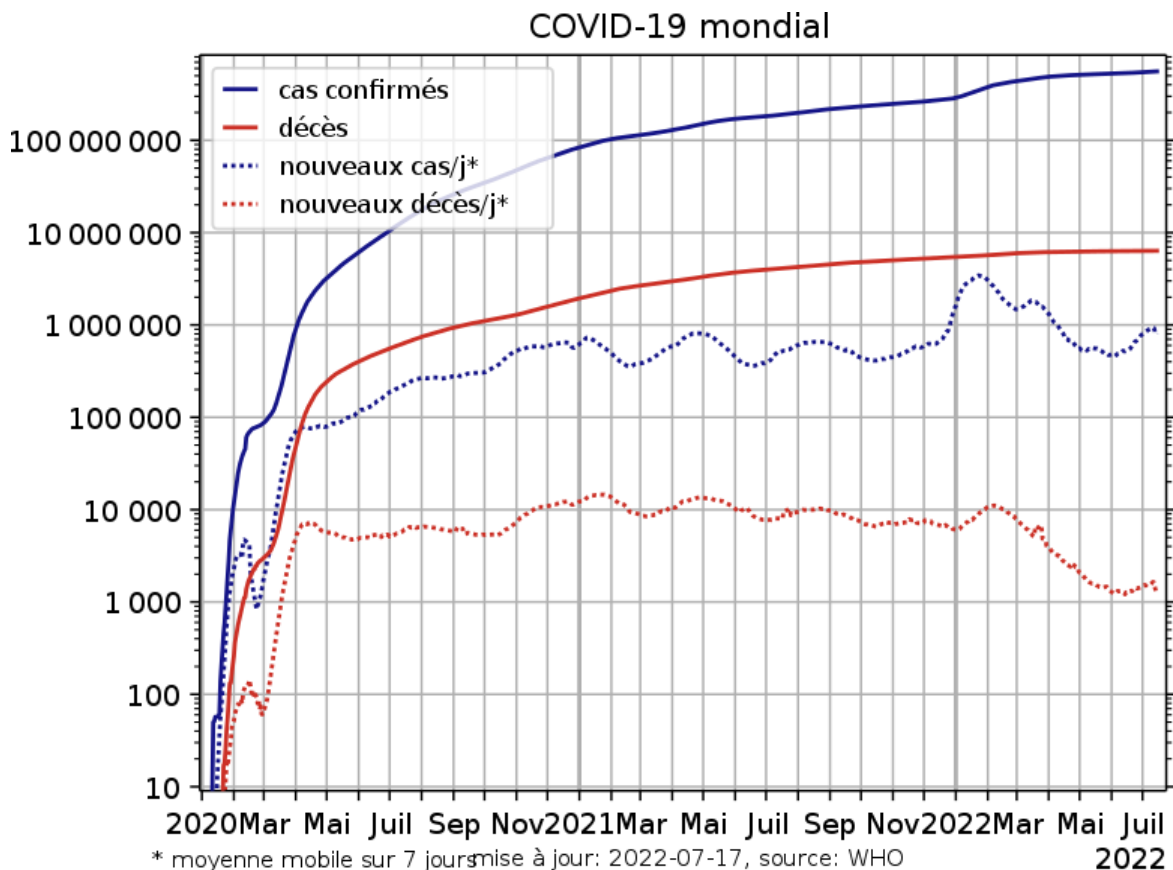
Au 23 mars 2020, les États-Unis, pays le plus peuplé, concentre la majorité des cas de contamination avec 276 décès pour plus de 44 000 cas confirmés (soit 80 % des cas en Amérique).

#### **- Les pays de l'Amérique latine:**

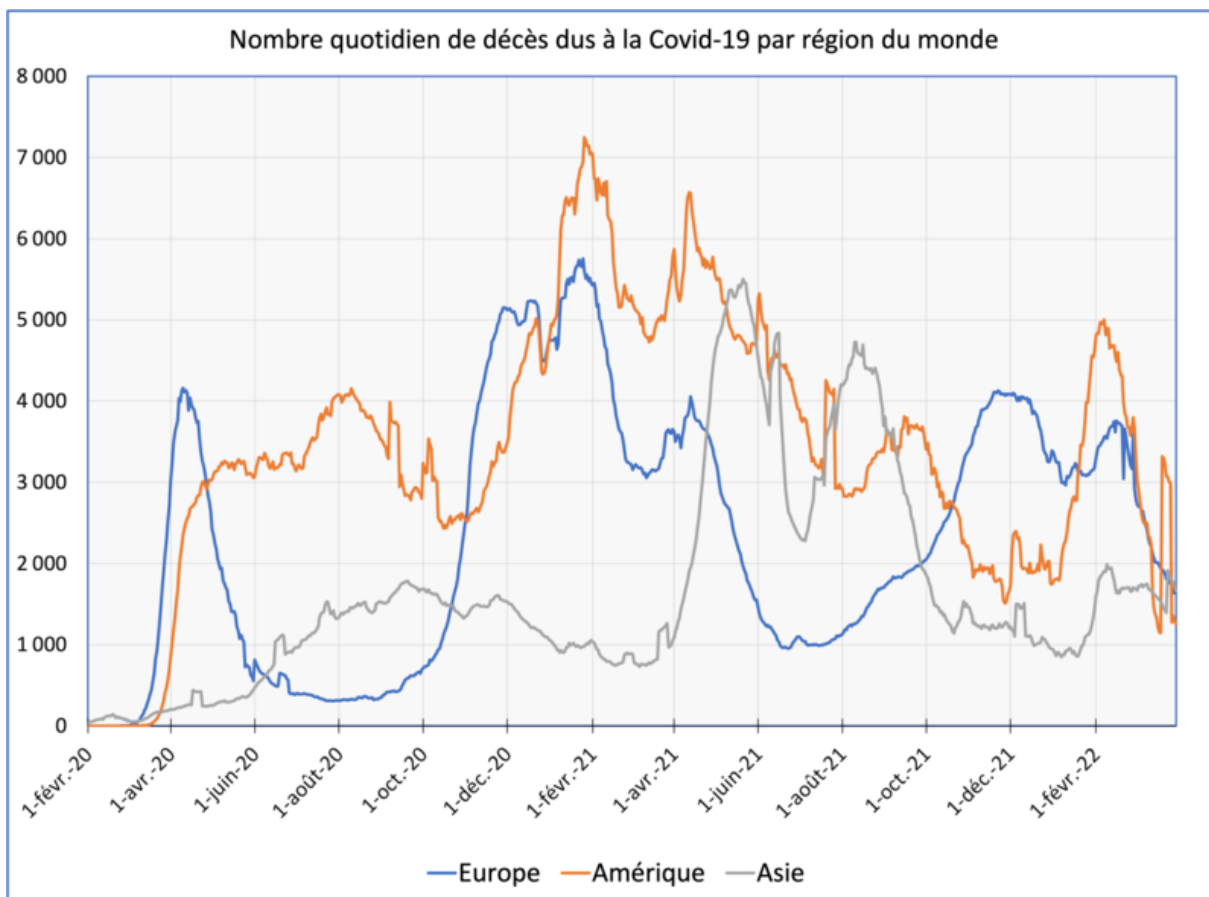
Le 30 août 2020, les États-Unis ont recensé plus de 6 000 000 cas confirmés, le Brésil plus de 3 800 000, le Pérou, la Colombie et le Mexique chacun plus de 600 000, le Chili et l'Argentine tous deux plus de 400 000, suivis de la Bolivie, de l'Équateur et du Canada, avec

chacun plus de 100 000 cas confirmés. Les États-Unis ont enregistré plus de 180 000 décès confirmés, le Brésil plus de 120 000, le Mexique plus de 60 000 et le Pérou plus de 20 000.

**Au total** : de janvier 2020 à mars 2022, l'Europe a été touchée par plusieurs vagues successives d'épidémie de Covid-19. Selon les données publiées par la Johns Hopkins University, la pandémie a causé au 31 mars 2022 au moins 6,1 millions de décès dans le monde, dont 1,9 million en Europe, soit 30 % du total mondial. Les États-Unis avec 980 000 décès, le Brésil avec 660 000 décès et l'Inde avec 520 000 décès. Rapporté à la population de chacune des trois grandes régions du monde, l'Amérique est la plus touchée avec 267 morts pour 100 000 habitants, suivie de l'Europe (225 morts) et de l'Asie (29morts).



**Figure 1:** Nombre de cas (bleu) et nombre de décès (rouge) dans le monde (lignes pleines) et nombre des nouveaux cas et décès (pointillés)[33].



**Figure2:**NombrequotidiendedécèsenEurope,AmériqueetAsiedepuisledébutdela pandémie en moyenne mobile sur 7 jours[33].

### I-3. Epidémiologie de la pandémie de la COVID 19 en Algérie

En Algérie, la pandémie CIVID19 se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant Italien, salarié d'ENI dans la wilaya d'Ouargla est testé positif au SARS-CoV-2.

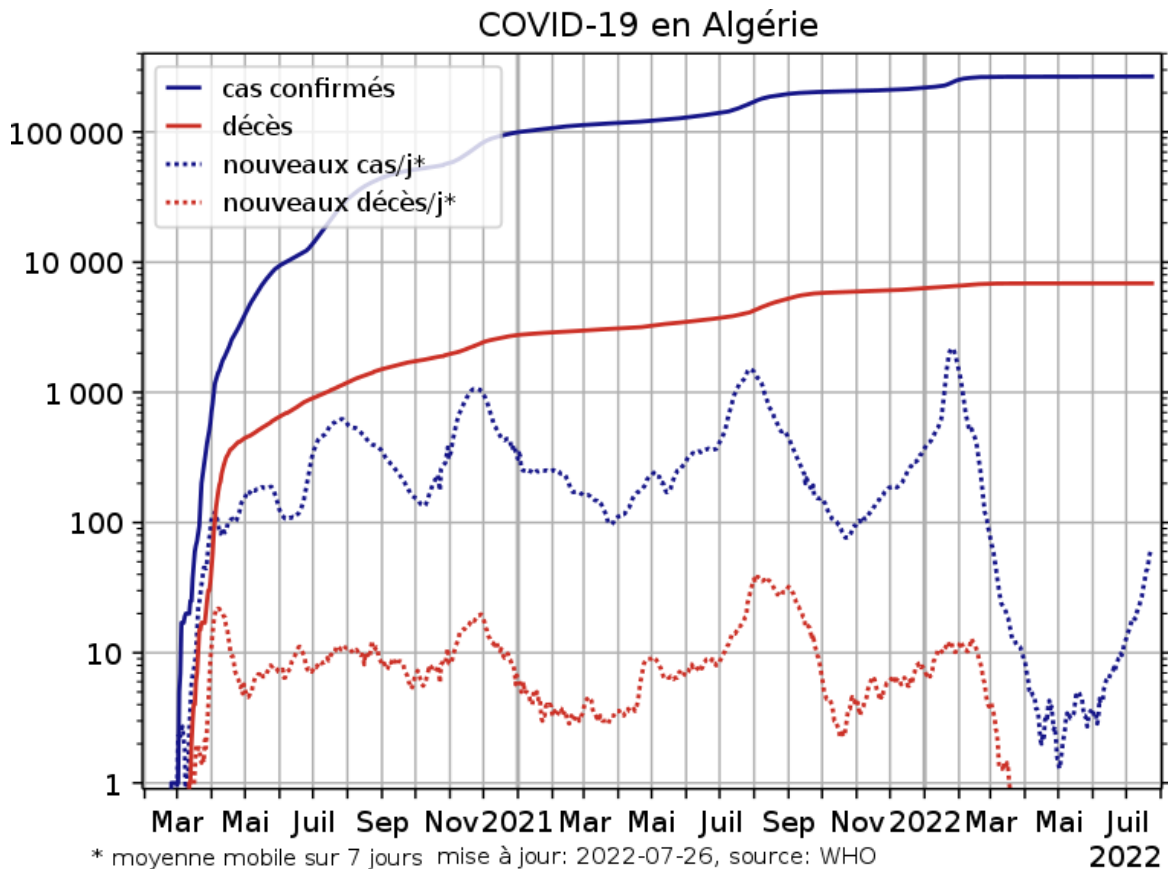
À partir du 1<sup>er</sup> mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes. D'autres cas de Covid-19 sont ensuite détectés. Dans un pays de 44millions d'habitant si l'y a eu, au 7 août 2021 selon les chiffres officiels, un total de 180350 malades, et un total de 4510décès.

Plusieurs vagues ont touchées les différentes wilayas d'Algérie. Au 20 avril 2022, le bilan total est le suivant : (voir figure 3).

- Cas confirmés : 265746;

- Cas soignés : 178336 ;
- Cas décédés :6874.

Mais ces chiffres sont largement sous-estimés selon les experts [36]



**Figure 3:** Nombre de cas (bleu) et nombre de décès (rouge) en Algérie (lignes pleines) et nombre des nouveaux cas et décès (pointillés) [36].

- **Prise en charge des cas suspects ou confirmés à la COVID 19:**

En Algérie, toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë basse quelle que soit sa gravité accompagnée d'une fièvre, sans autres étiologies identifiées pouvant expliquer la symptomatologie et ayant voyagé ou séjourné dans une région à haut risque de contamination dans les 14 jours précédant la date de début des signes cliniques, est soumise à un test de dépistage de Covid-19. Les cas suspects ayant des co-morbidités ou des facteurs de risque de complications doivent être hospitalisés et isolés dans un

établissement disposant d'un service ou d'une unité de réanimation, tandis que les cas sans facteurs de risque, sont hospitalisés et isolés au niveau d'un service de maladies infectieuses ou autres services dédiés.

**- L'organisation du dépistage de l'infection à la COVID 19 en Algérie:**

Au début de la pandémie, L'Algérie disposait d'un seul laboratoire de dépistage, l'Institut Pasteur d'Algérie, pouvant effectuer jusqu'à 130 tests par jour.[37]

Le 23 mars, un nouveau laboratoire de dépistage du Covid-19 relevant de l'Institut Pasteur d'Oran est ouvert afin de réduire la pression exercée sur celui d'Alger, le nouveau centre rendra les résultats des analyses en 3 ou 4 heures. Une troisième annexe de l'Institut Pasteur est entrée en service à Constantine le 25 mars[38]. suivi d'une autre annexe à Ouargla le 29 mars.

Le 2 avril, lancement des analyses de dépistage du Covid19 au niveau de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou[39] ; suivie par la suite par les universités de Béjaïa, Médéa, Annaba, Tlemcen et Bab Ezzouar à Alger.[40]

#### **I.4. Taxonomie et structure du SARS-CoV-2**

##### **I.4.1. Taxonomie**

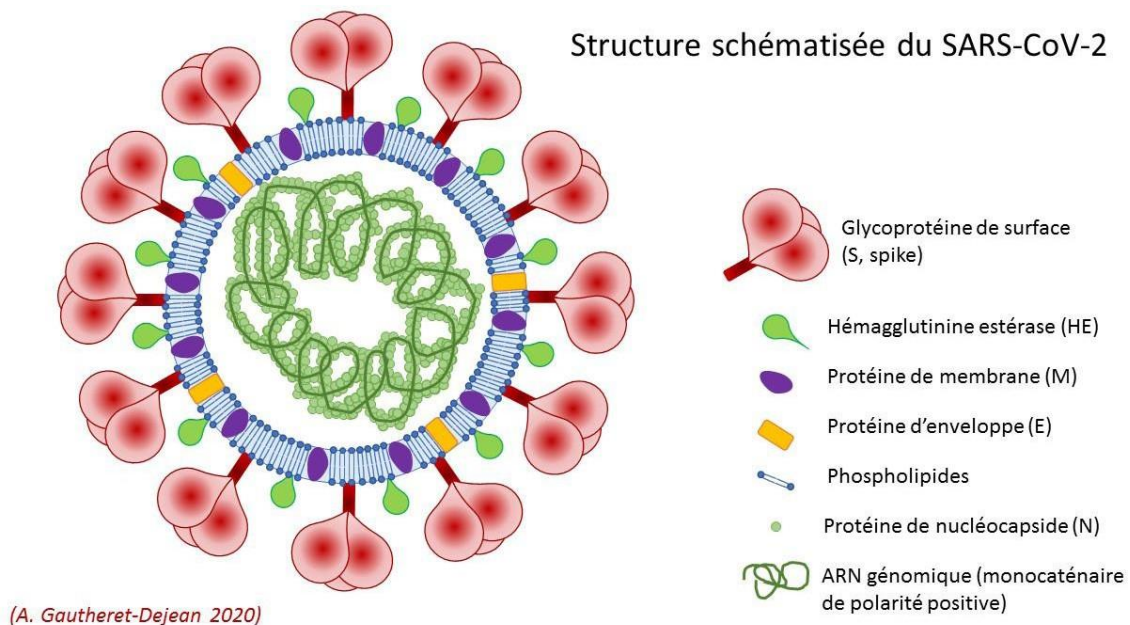
Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2), appartient à la famille des Coronaviridae, sous-famille des Orthocoronavirinae, genre Betacoronavirus, sous-genre Sarbecovirus, espèce Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus[41]. Il existe sept coronavirus susceptibles d'infecter l'Homme, SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HKU1, et OC43 sont des Betacoronavirus, NL63, 229E sont des Alphacoronavirus.

##### **I.4.2. Structure du virion et de son génome**

Le virion de SARS-CoV-2 d'un diamètre de 40-160nm, comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsidie de type hélicoïdale formée de protéine N, une matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et

l'hémagglutinine-estérase (HE) (voir figure 4).[41] La protéine S contient deux sous unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD :receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM : receptor binding motif).La sousunité S2 contient notamment le peptide de fusion.

Le génome est d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilobases) comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF) et code environ 30 protéines [42] (Voir Figure 5).



**Figure 4:** Structure illustrée du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides)[43]

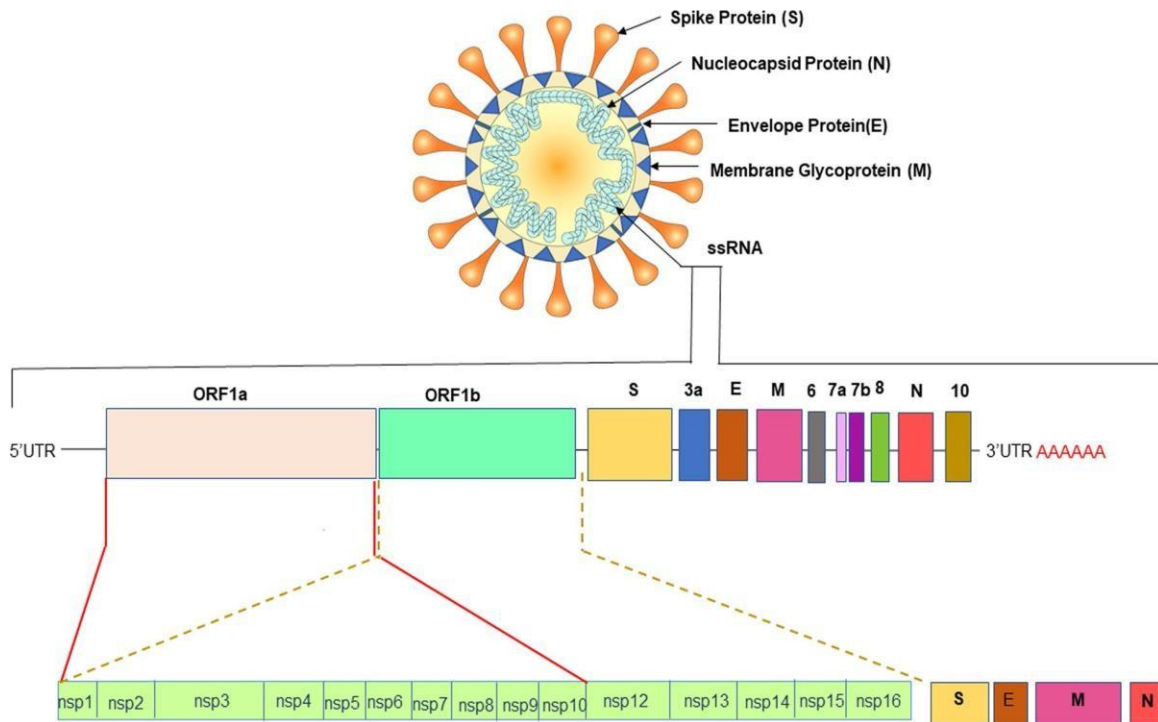


Figure 5: Structure schématisée de l'organisation génomique du SARS-CoV-2[44]

## I.5. Origine et variabilité génétique du SARS-CoV-2

### I.5.1. Origine de l'anthropozoonose:

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV[45,46], les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) [47]. Cependant, les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV [48,49]. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92%d'homologie)[49,50].Par ailleurs,par

rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 [47,51,52]. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin [50,53], accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison.[54]

### I.5.2. Variabilités génétiques duSARS-Cov-2

Le premier génome de SARS -CoV-2 a été publié le 24 janvier 2020 par Zhu et al.[54]Les études portant sur la variabilité génétique du SARS-CoV-2 utilisent les séquences de génome complet déposées , soit dans Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), soit dans la base GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, créée en 2008 , <https://wwwgisaid.org>).

La variabilité du SARS-CoV-2 est inférieure à celle attendue pour un virus à ARN. Que ce soit pour le VIH ou le virus influenza, le taux de mutation est proche de 1/10 000 nucléotides. Cela semble lié à sa capacité de relecture et de correction, lors de la réplication du génome viral, grâce à la protéine Nsp4 qui est une exo nucléase qui excise les nucléotides erronés.[55]

Tiwari et Mishra ont analysé 591 génomes complets de SARS-CoV-2. Ils ont mis en évidence 100 substitutions dont 57 entraînaient un changement d'acide aminé et cela principalement dans la protéine S. L'impact pourrait être une augmentation de la virulence, par homologie à ce qui a été observé pour la grippe .[56] Observée dès février 2020 , la mutation D614G est majoritaire dans la très grande majorité des pays du monde. Cette mutation entraînerait une augmentation de la transmissibilité des souches qui en sont porteuses et du taux de létalité . Elle entraînerait une augmentation de la capacité de torsion de la protéine , favorisant sa liaison aurécepteur.

Il est important de savoir si les mutations accumulées par le SARS-CoV-2 peuvent le rendre moins sensible à la réponse immunitaire adaptative.

Plusieurs équipes ont pu rapidement isoler et produire des anticorps neutralisants monoclonaux anti-SARS-CoV-2.[57,58] Il a été sélectionné des mutants viraux sensibles

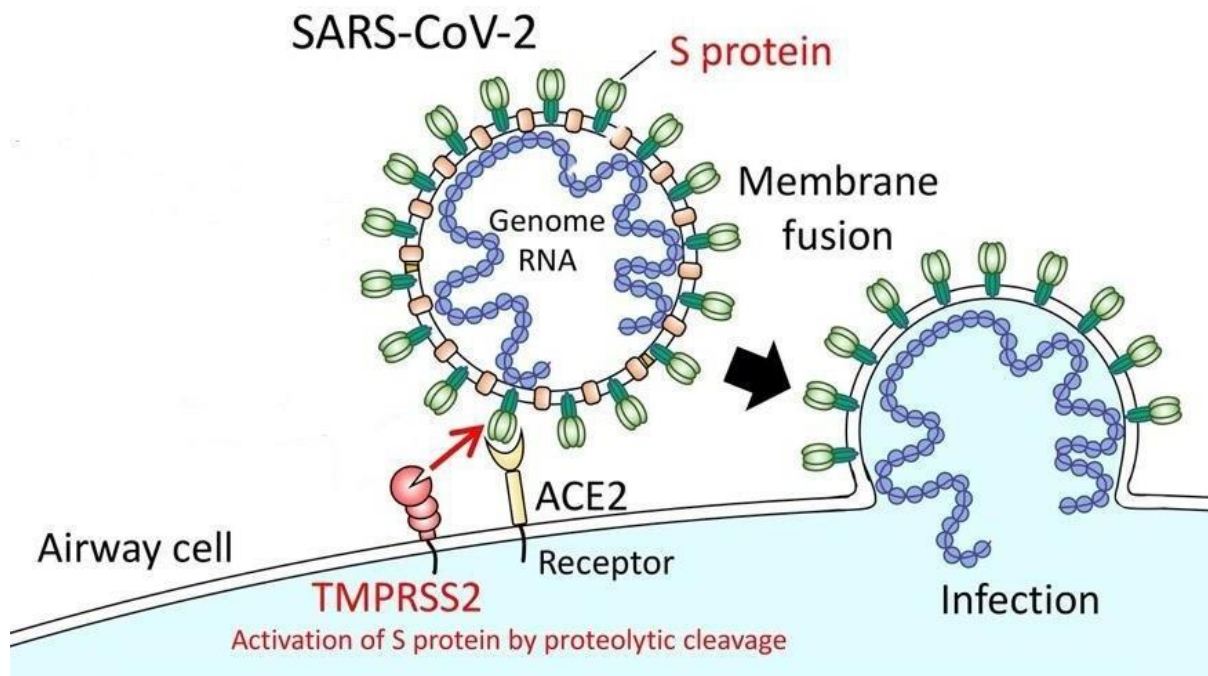
à la neutralisation, cette insensibilité étant liée à l'apparition de mutations notamment dans les domaines RBD de la protéine « Spike »[57,58] Cependant, l'utilisation de plusieurs anticorps – ce qui correspond à la situation en post-infection ou post-vaccination où plusieurs anticorps sont produits – permet d'éviter l'apparition de telles mutations.

## **I.6. Cycle de réplication du SARS-CoV-2**

### **I.6.1. Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte**

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones.[59]

L'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule est médiée par la liaison efficace de la protéine virale S (pour spike), une protéine longue de 1273 acides aminés qui appartient à l'enveloppe virale, aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2)[60] (figure 6). Les glycoprotéines de pointe (spike protéines) ont deux sous-unités; une sous unité, S1, se lie aux récepteurs à la surface des cellules ; l'autre sous-unité , S2, fusionne avec la membrane cellulaire . Une sérine protéase transmembranaire hôte, TMPRSS 2, favorise l'entrée de SARS-Cov dans les cellules.[61] La première étape du processus d'entrée virale est la liaison de la partie N-terminale de l'unité de la protéine virale S1 à une poche du récepteur ACE2. La deuxième étape, qui est considérée comme étant la plus importante pour l'entrée virale, est le clivage protéique entre les unités S1 et S2, qui est opéré par le récepteur transmembranaire protéase sérine 2 (TMPRSS 2), membre de la sous-famille Hepsin / TMPRSS. Le TMPRSS 2 est stoechiométriquement contigu au récepteurACE2.



**Figure 6:** Mécanisme d'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule[60]

### I.6.2. Processus de réplication

Elle se fait en six étapes successives (voir illustration C en figure 7) :

- Après activation de la protéine S par clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) cellulaire en sous-unités S1 et S2, S1 se fixe sur le récepteur ACE2 *via* le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif). S2 permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale. La particule virale entre dans la cellule par endocytose.
- Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation.
- Les coronavirus sont munis d'un seul génome ARN à brin positif, présent sur place dans le cytoplasme. Le génome de l'ARN du coronavirus a une coiffe méthylée 5' et

une queue polyadénylée 3', ce qui permet à l'ARN de se fixer aux ribosomes pour la traduction. Les ribosomes de la cellule décodent l'ARN viral, produisant les protéines qui y sont codées.

- Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales;
- Les nucléocapsides sont assemblées (assemblage) à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capsid. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique.

La figure 7 est une Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication résumée ainsi :

- Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2 et activation par clivage de S par la protéase membranaire TMPRSS2 (1), le complexe viral est endocyté. La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol (2) où le gène réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab (3). La protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par orf1a (4) donnera les protéines formant un vaste complexe de transcription et de réplication (5). Ce complexe protéique permet de reproduire l'ARN génomique et, via la synthèse d'ARN sous-génomique, de former les protéines de structures virales (6). Les nouvelles particules virales sont assemblées à partir de l'ARN génomique, de la protéine de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe (7). La diminution de l'expression membranaire d'ACE2 résultant de l'endocytose du complexe viral pourrait activer localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraver les lésions pulmonaires.

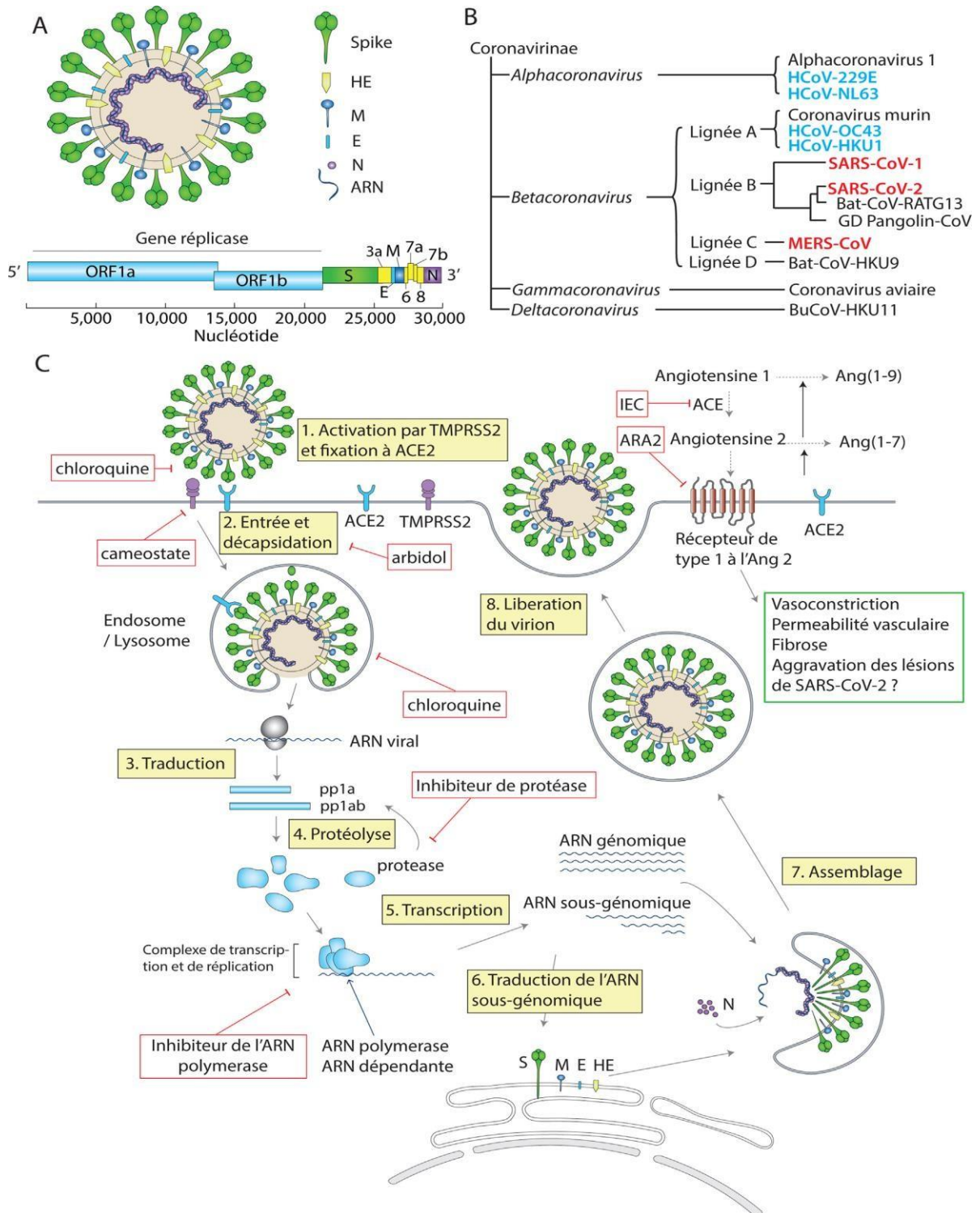


Figure 7: Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2 [62]

## I.7. Réponse immunitaire inadaptée durant l'infection àSARS-CoV-2

### I.7.1. Réponse anti-virale immédiate(innée)

La réponse physiologique à une infection virale est générée initialement au niveau cellulaire, le virus étant à même de déclencher plusieurs signaux *via* l'activation des PRR cellulaires (*Pattern Recognition Receptor*). La présence d'ARN viral au sein de la cellule représente notamment un signal fort de danger qui va déclencher les voies interférons et ses molécules cibles (IRF Interferon Regulator factors) ainsi que la voie NFkB. Ainsi, les premières lignes de défense sont l'induction des interférons de type I et III (IFN) et la production de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement localement de cellules inflammatoires, conduisant ensuite à la production de cytokinespro-inflammatoires.

#### I.7.1.1. Mécanismes de la réponse anti-virale innée à SARS-CoV-2

La réponse innée à l'infection par le SARS-CoV-2 présente des caractéristiques particulières. En effet, des données récentes semblent indiquer que la réponse IFN est déficiente après infection par le SARS-CoV-2,[63] alors même que la production de chimiokines (CCL2, CCL 8) et de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1RA) reste normale voire exagérée (cf. plus loin). Des phénomènes analogues avec notamment un défaut de sensing cellulaire et donc de réponse IFN ont également été observés dans les infections par le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV[64].Demanièreintéressante,ilapuégalemeñtêtremontréquelerecepteurcellulairedu SARS - CoV -2, l'ACE 2, étant lui -même une protéine de la famille des ISG (Interferon Stimulated Gene ) et donc inductible par l'IFN , permettait au virus de détourner la réponse cellulaire et favoriser sa propre multiplication .[65] Des études semblent au contraire indiquer que le SARS-CoV-2 pourrait réguler de façon négative l'expression de l'ACE2 à la surface de la cellule infectée.[66,67]

Les formes les plus sévères de COVID-19 et notamment les formes pulmonaires semblent associées à une « tempête cytokinique » telle qu'on en observe dans les réactions systémiques ou dans le syndrome hémophagocytaire[68] qui est la conséquence d'une activation incontrôlée du système immunitaire, responsable d'une tempête cytokinique. La présentation clinique est celle d'une cytopénie fébrile avec hépato-splénomégalie et atteinte multiviscérale pouvant rapidement engager le pronostic vital.

### I.7.1.2. Echappement du SARS-CoV-2 au système immunitaire

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

- Echappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral;[69,70]
- Diminution de la signalisation des PRR;[71,72]
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation des protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa trans location nucléaire)[73-75]
- Blocage de la signalisation des interférons;
- Blocage de la signalisation NF-kB par les protéines PLP du SARSCoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV.[76-78]

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire . [79,80] Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I.[81]

### I.7.2. Amplification de la réponse immunitaire

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyper activation du système immunitaire. [82]

#### I.7.2.1. Hypersécrétion cytokinique:

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF).[83]

Plusieurs chimiokines sont également hyper produites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK).[84,85]

### **I.7.2.2. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire:**

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD 8,[86 ] plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie , et associée à la survenue du décès,[87] commune au sepsis bactérien . Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4(naïve,mémoire,régulatrice),CD8etNK,sans déséquilibre de ratio CD4/CD8 , et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques .[88]

Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion, ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité , plus représentés chez les patients sévères pouvant entretenir l'infection.[89]

## **I.8. Réponses adaptatives contre le SARS-CoV-2**

### **I.8.1. Réponses anticorps:**

L'analyse de la réponse anticorps au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est déterminante car cette réponse est l'élément clef de la recherche vaccinale.

- **Spécificité de la réponse anticorps:**

La réponse humorale au cours de l'infection SARS-CoV-2 est dirigée contre de très nombreux antigènes du virus (protéine S et ses composants, nucléocapside, ORF9b, nsp5, et autres, la réactivité semblant plus forte contre certaines protéines par exemple contre la protéine S entière que contre le RBD. [90] Plusieurs auteurs ont signalé l'absence de réactivité croisée des anticorps anti-SARS-CoV-2 avec les coronavirus banals, et/ou plusieurs autres virus respiratoires. Par contre, une réactivité croisée existe possiblement dans le cadre d'une infection passée par le SARS-CoV-1.

- **Isotype de la réponse**

Comme habituellement, l'apparition des anticorps de type IgA et IgM est plus précoce que la réponse IgG, les IgA étant les plus précoces dès J7 avec un pic à J22.[91-94] Cette réponse est d'autant plus précoce que la sévérité de la maladie l'est [95].

L'activité neutralisante des IgA a été montrée comme supérieure à celle des IgG, ce qui peut poser des problèmes quant à sa persistance au cours du temps, les IgA ayant tendance à disparaître rapidement .[96] Cependant , la réponse IgG est de type IgG1, et surtout IgG3 dont on connaît la plus courte demi-vie.[97]

La réponse neutralisante est dirigée contre les protéines de l'enveloppe virale à savoir principalement la protéine « spike S » et la protéine de nucléocapside N. La protéine S1 est la principale cible de la réponse neutralisante.[98,99]

- **Cinétique de la réponse**

Les anticorps dirigés contre les différentes protéines ont des cinétiques différentes, les anticorps anti-N apparaissent un peu plus tôt que les anticorps anti-S.[100] Dans les cas graves

, la séroconversion est détectable dès 5 à 14 jours après l'apparition des symptômes .L'ensemble des patients développent des anticorps neutralisants après 3 semaines .[100 ] Les patients les moins symptomatiques tendent à perdre plus rapidement leur réponse anticorps que ceux ayant présenté une forme plus sévère. [101,102,103]

### **I.8.2. Réponses lymphocytairesT**

Comme au cours des autres infections graves à coronavirus, le COVID-19 est marqué à la phase aiguë par une lymphopénie dont la profondeur est un marqueur de la sévérité de l'infection. [98]

Cependant, une réponse lymphocytaire T à la fois CD4+ et CD8+ est retrouvée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. L'existence d'une activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ est plus fréquente que la réponse anticorps, étant retrouvée également chez les patients asymptomatiques. Cette réponse est dirigée contre de très nombreuses protéines et notamment la protéine S qui est la seule protéine actuellement utilisée dans la très grande majorité des candidats vaccins anti-SARS-CoV-2. La réponse protectrice est de type Th1, cependant qu'une réponse Th17 est visiblement délétère et associée aux manifestations pulmonaires de l'infection. Contrairement à ce qui est observé pour les anticorps, on retrouve une réactivité croisée notable de la réponse spécifique T CD4+ anti-SARS-CoV-2, et de manière moins importante T CD8+, avec des réponses contre des coronavirus banals.

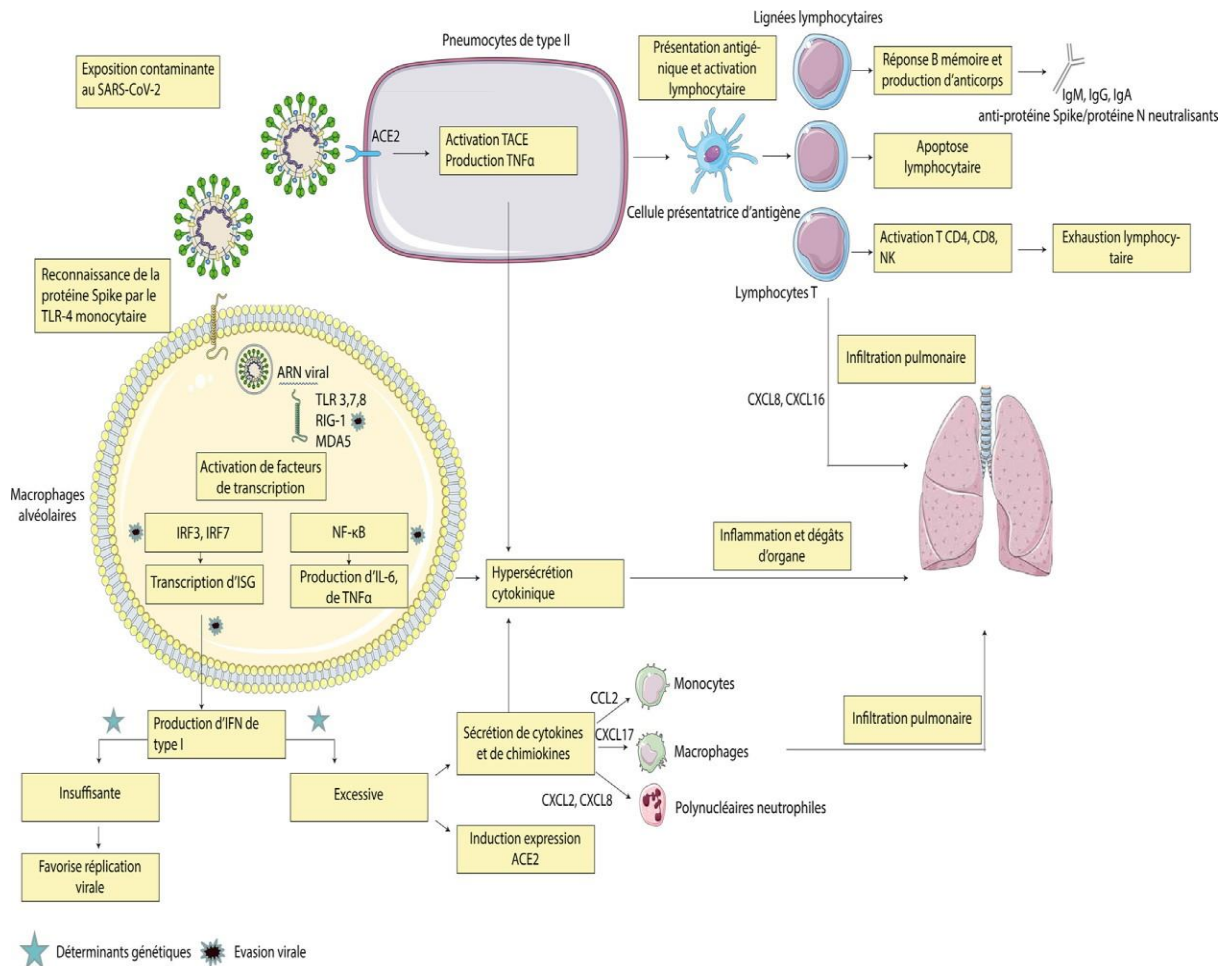


Figure 8: Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS

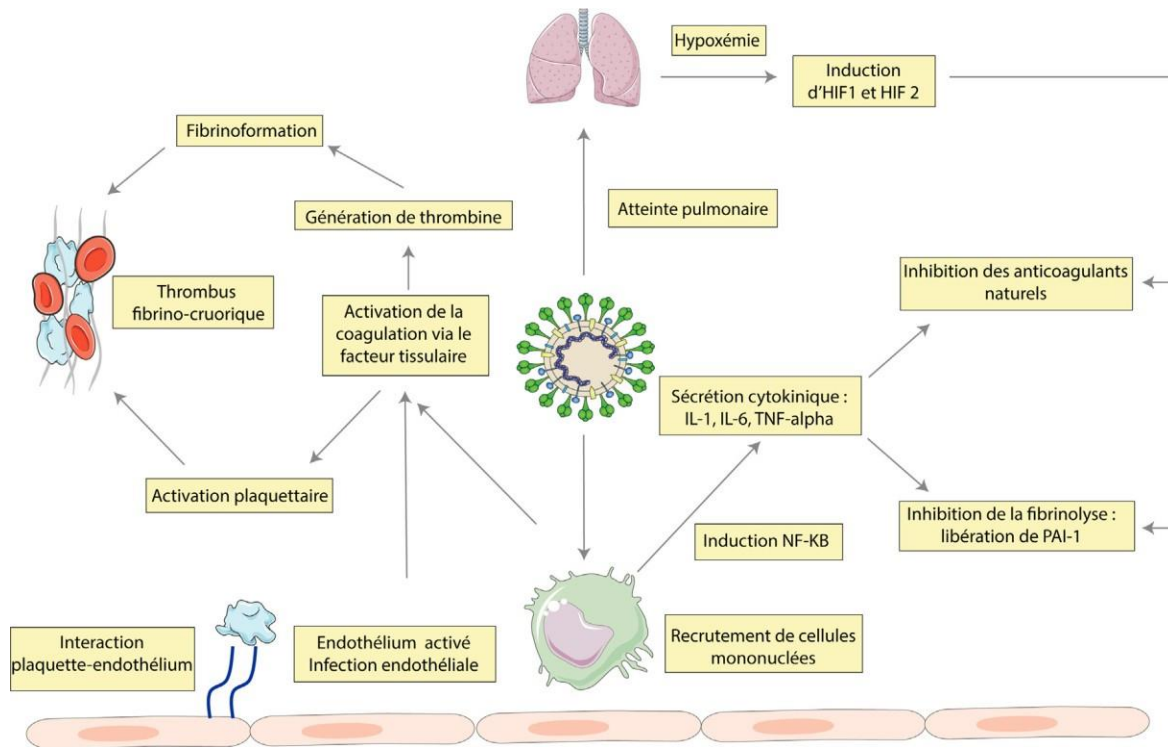
CoV-2[104]

### I.9. Pathogenèse du SARS-CoV-2

L'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA.[105]

Une hypoxémie survient en cas d'atteinte sévère. En réponse à l'hypoxémie, il existe une induction de la voie de signalisation des « hypoxia inducible transcription factors » qui concoure à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels. Dans le même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononuclées au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Celles-ci, à la suite de l'induction de la voie NF-kB, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants naturels. Aussi, elles favorisent l'activation de la coagulation par la génération de facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes.

Finalement, la fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique.



**Figure 9:** Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19.[106]

### ✓ Atteintes d'organes et rôle paradoxal de l'ACE2:

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves.[107] Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées. [108,109] De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients. [110] Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la

différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

## **I.10. Voies de transmissions et incubation**

### **I.10.1. Voies de transmissions**

#### **▪ Gouttelettes**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air.

Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale , [111] Il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes.[112]

#### **▪ Autres voies de transmission**

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [113] et le sang des patients infectés .[113-116] Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles[115] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains,[117] il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés.[118] Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit.[116]

### **I.10.2. Les phases de transmission**

#### **▪ Transmission en phase d'incubation**

Elle est prouvée par des tests faits systématiquement chez des sujets ayant eu un contact avec un cas confirmé.[119]

Ont été ainsi mis en évidence :

- La présence du SARS-CoV-2 dans des frottis nasopharyngés au moyen de la technique de PCR quantitative par transcriptase inverse (qRT-PCR); une étude de la charge virale des écouvillons nasaux et de la gorge obtenus auprès des 17 patients symptomatiques en fonction du jour d'apparition de tout symptôme est publiée le 19 février 2020.[120]
- Une charge virale élevée (environ 100 000 000 de copies (du virus) par millilitre de crachat).

#### ■ **Transmission durant la maladie**

Des charges virales plus élevées sont détectées peu après l'apparition des symptômes, avec des valeurs plus fortes dans le nez que dans la gorge. Le schéma d'excrétion virale par les malades symptomatiques semble plus proche de celui des sujets grippés[121] que de celui observé chez les patients infectés par le SARS-CoV-2[122].

#### ■ **Transmission par des sujets asymptomatiques**

Une méta-analyse publiée en octobre 2020 a calculé un taux d'infections asymptomatiques à 17 %. Cette analyse révèle également que les personnes asymptomatiques étaient 42 % moins susceptibles de transmettre le virus que les personnes symptomatiques (le risque qu'une personne asymptomatique transmette le virus à d'autres personnes chez elle serait, d'environ un quart du risque de transmission par une personne symptomatique).[123]

Un programme de dépistage de masse de plus de 10 millions d'habitants de Wuhan, en Chine, réalisé après la maîtrise du SRAS-CoV-2, a identifié 300 cas asymptomatiques de covid-19, dont aucun n'était infectieux. Les chercheurs n'ont trouvé aucun « virus viable » dans les cultures d'échantillons asymptomatiques. Ils ont néanmoins déclaré que leurs découvertes ne montraient pas que le virus ne pouvait pas être transmis par des porteurs asymptomatiques.[124]

### **I.10.3. L'incubation**

La période d'incubation de la Covid-19 serait d'environ cinq jours, le plus souvent comprise entre trois et sept jours. Exceptionnellement, pour un peu plus de 1% des cas, le temps

d'incubation dépasse quatorze jours[125] et très exceptionnellement pourrait durer jusqu'à 24 jours.[126]

Le 6 février 2020, une étude chinoise supervisée par Le 10 mars, une étude internationale estime la durée médiane d'incubation à 5,1 jours (5,5 jours en moyenne), et que 97,5 % des personnes seront malades 11,5 jours après le contact infectieux. Même si dans 101 cas sur 10 000 (99<sup>e</sup> percentile), les 14 jours sont dépassés. Lauer et al jugent qu'il n'y a pas lieu de remettre en cause la durée de 14 jours de quarantaine.[125]

# **Chapitre II**

**Aspects cliniques,  
diagnostiques, prise en  
charge thérapeutiques et  
vaccinales de l'infection à  
Covid-19**

## **Chapitre II: Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutique et vaccinales de l'infection à Covid-19**

### **II.1. Diagnostic [127,128]**

La démarche diagnostique est la suivante :

#### **II.1.1. Anamnèse**

Il est connu que la période d'incubation s'étend sur les 14 jours suivant l'exposition. La médiane se situerait entre 4 et 5 jours après le comptage. 97,5 % des patients développeraient des symptômes dans les 11,5 jours et 2,5 % dans les 2,2 jours.

L'anamnèse est basée sur la recherche d'un retour d'une zone d'endémie comme la Chine ou l'Italie du nord, puis le séjour à proximité d'un cluster, dans les 14 jours, qui rendaient possible la contamination par le virus. Au stade de pandémie, le tableau clinique rend à lui seul probable l'infestation.

Aussi, il faut rechercher les facteurs de risque (en particulier obésité), antécédents et traitement en cours (diabète, pathologie cardio-vasculaire, notamment HTA), pour une prise en charge précoce et efficace.

#### **II.1.2. Présentations cliniques**

La symptomatologie est celle d'une infection respiratoire à type de pneumonie de gravité variable.[129,130]

Les symptômes sont de la fièvre (99 %), une asthénie (70 %), une toux sèche (59 %), une anorexie (40 %), des courbatures (35 %), une dyspnée (31 %), une expectoration (27 %).[129]

La diarrhée serait présente chez 30 % des patients. Un début de maladie par des symptômes digestifs est décrit. Les signes respiratoires apparaissent secondairement. Ces formes seraient plus graves.

L'anosmie sans obstruction nasale et l'agueusie rendent vraisemblable le diagnostic d'infection à COVID 19. Ces symptômes semblent plus fréquents dans les séries européennes que chinoises.

## Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19

La fièvre serait inférieure à 38 °C chez 20 % des patients. La dyspnée peut apparaître secondairement entre le 5<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour. Elle conduit le plus souvent à l'hospitalisation (médiane 7 jours), mais parfois ne s'accompagne ni de dé saturation ni de tachypnée.

La complication majeure est le SDRA se développant dans 20 % des malades dyspnéiques après un délai médian de 8 jours d'évolution.

Des formes asymptomatiques sont décrites, 50 % des patients testés positifs à bord d'un bateau de croisière étaient asymptomatiques. Dans une série de patients asymptomatiques ayant bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique, la moitié avait des images typiques d'infection par le COVID19.

Le spectre de gravité comprend les formes:

- modérées : bien tolérées, majoritairement ambulatoires représentant 81 % des cas;
- sévères : dyspnée, hypoxie et/ou lésions typiques sur la TDM > 50 % des poumons ;14 % des cas
- graves : syndrome de détresses respiratoire aigu, défaillance multi viscérale ; 5 % des cas.
- La mortalité est évaluée à 2,3 %, exclusivement chez les formes graves. La mortalité en réanimation se situerait entre 20 et 40%.

Le taux de létalité est estimé entre 0,5 et 0,94 % soit 10 à 20 % supérieur à la grippe.

La maladie évolue en 2 à 4 semaines pour les formes sévères

Une étude française publiée le 27 mars 2020 décrit trois types de malades:[130]

- patients présentant peu de signes cliniques mais avec une charge virale nasale élevée et étant très contagieux;
- patients ayant des symptômes légers au départ mais subissant une aggravation vers le dixième jour avec apparition d'un syndrome respiratoire aigu sévère malgré une charge virale qui diminue ; la réaction immunitaire au niveau pulmonaire ne serait plus régulée;
- patients avec une aggravation rapide vers un syndrome respiratoire aigu avec persistance d'une charge virale élevée dans le nez et dans la gorge et apparition d'une virémie

## **Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19**

sanguine à SARS-CoV-2 provoquant une défaillance multi viscérale conduisant au décès. Ce troisième type de malade concerne surtout les personnes âgées.

### **II.1.3. Examens biologiques**

**II.1.3.1. Examens recommandés aux urgences :** Hémogramme (N.F.S), ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique , D-Dimères , LDH, CPK, CRP et hémocultures si fièvre.

L'anomalie la plus courante de l'hémogramme est constituée par une lymphopénie.[131] Un syndrome inflammatoire d'intensité très variable lui est associé, indépendamment de la survenue d'une surinfection bactérienne (globalement rare).

Dans le profil biochimique, une élévation modérée des alanines aminotransférase/aspartates aminotransférase (Alat/Asat), des lactates déshydrogénase (LDH) et de la créatine kinase (CPK) est habituelle. Des anomalies des paramètres du bilan de coagulation ont été observées, dont la traduction clinique est un risque accru d'évènements thromboemboliques : élévation du fibrinogène et des D-Dimères.

### **II.1.3.2. Méthodes diagnostiques du COVID-19**

- **Tests de biologie moléculaire par Rt-PCR (Révers Transcriptase Polymérase Chain Réaction) :** par écouvillonnage nasal ou lavage nasopharyngé. Sa sensibilité varie en fonction du mode de recueil (de l'ordre de 75 % en naso-pharyngé, de 95 % par lavage broncho-alvéolaire).
- **Tests immunologiques ou tests sérologiques :** Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immuno chromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.
- **Tests sérologique :** la recherche des IgG et IgM est beaucoup plus simple et rapide que le RT-PCR. Elle permettrait de rattraper les faux positifs (par pollution d'ARN dans le laboratoire) et les faux négatifs (mauvais prélèvement). La séroconversion se produit après une semaine (parfois au 14<sup>e</sup> jour), et elle n'est pas suivie d'une baisse rapide de la charge virale. Les IgG apparaissent un ou deux jours seulement après les IgM.[132,133]

## Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19

- **Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2** : test immunochromatographique pour la détection rapide de l'antigène CoV-2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé. Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. C'est test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité de <60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée. Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects.

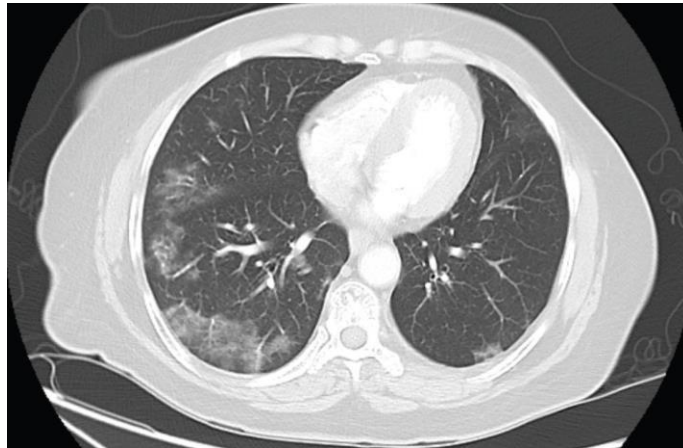
### II.1.4. Paramètres radiologiques

Compte-tenu du tropisme pulmonaire de la maladie et dans la mesure où des anomalies radiologiques caractéristiques ont été identifiées rapidement dans cette pathologie, la tomodensitométrie (TDM) thoracique a aussi joué un rôle majeur dans la prise en charge initiale des patients. La TDM thoracique permet non seulement une évaluation de l'importance de l'atteinte pulmonaire, mais elle a aussi une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de la Covid-19. Il est important de garder à l'esprit que la sensibilité de la TDM thoracique est globalement faible les trois premiers jours de la maladie.

A contrario, lorsqu'une TDM thoracique se révèle caractéristique de la Covid-19 dans un contexte clinique et/ou épidémiologique (contage avec un cas avéré), le diagnostic de la Covid-19 est retenu en première intention quel que soit le résultat du test virologique (dont les résultats étaient obtenus dans la majorité des cas après ceux de la TDM thoracique).

Les signes radiologiques caractéristiques de la Covid-19 sont les suivants:[134] des opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques, de localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure (figure 10). L'évolution des images en verre dépoli se fait vers un aspect de crazy paving : apparition secondaire de réticulations intra lobulaires (dont le pic se situe vers le 10ème jour) et de condensations linéaires. Dans les formes graves, la proportion de condensation pulmonaire versus verre dépoli est plus élevée. Dans le contexte pandémique, le risque de porter à tort un diagnostic de la Covid -19 étant élevé, les recommandations ont mis en exergue les points suivants : la présence de micronodules bronchiolaires, d'adénopathies médiastinales et d'épanchements pleuraux doit faire considérer un autre diagnostic. Curieusement, il n'y pas de parallélisme strict entre la

survenue de symptômes et celle des signes radiologiques, puisqu'il a été constaté la présence de signes radiologiques caractéristiques de la Covid-19 chez des patients ayant une infection asymptomatique.[135]



**Figure 10:** Tomodensitométrie thoracique d'une pneumonie à Sars-CoV-2. [134]

## II.2. Prise en charge thérapeutique en hospitalisation des patients à Covid19

La course pour trouver un traitement contre la Covid-19 mobilise les chercheurs du monde entier dans un climat d'incertitude concernant l'évolution de la pandémie. Malgré les nombreux essais cliniques lancés dans des délais extrêmement courts, au début de l'été, aucun traitement spécifique n'a prouvé jusqu'alors son efficacité sur une diminution de la mortalité. La prise en charge reste actuellement non spécifique.

### II.2.1. Traitement non spécifique ou symptomatique

Le risque de transmission de l'infection en milieu hospitalier a imposé des méthodes de travail contraignantes en termes d'habillement/déshabillage et de désinfection des lunettes.

Le trépied de la prise en charge des patients lors de l'arrivée de la pandémie était constitué par l'oxygénothérapie, la prévention des thromboses veineuses et l'antibiothérapie.

Le débit d'oxygène (O<sub>2</sub>) administré prend en compte l'état clinique du patient et la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (SpO<sub>2</sub>). Celle-ci est souvent plus basse que l'évaluation clinique du patient ne le laisse penser. La prescription d'O<sub>2</sub> vise une SpO<sub>2</sub> supérieur ou égale à 94%.[136]

- **L'antibiothérapie** n'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les co-infections bactériennes étant rares.[137] Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en raison d'une comorbidité ou d'un facteur de gravité [138 ,139 ] En réanimation , une céphalosporine de troisième génération associée à un macrolide sera privilégiée, afin de couvrir Legionella pneumophila.

- **Les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :** en période d'épidémie de Covid-19, ils pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires.[140]

Les AINS doivent être évités (en dehors de ceux utilisés dans le traitement d'une maladie chronique dont il convient de rediscuter le rapport bénéfice-risque).

La prise en charge de l'hyperthermie se fait par du paracétamol avec une surveillance de l'hydratation.

- **Traitement des phénomènes thrombotiques :** particulièrement fréquents ont été rapportés chez les patients atteints de la Covid-19, notamment ceux placés en soins intensifs. Cela a conduit les sociétés savantes à préconiser une thromboprophylaxie systématique chez les personnes hospitalisées .[141 ] Une héparinothérapie a été préconisée.

### **II.2.2. Traitement spécifique curatif**

Le Sars-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique(ARN) qui se fixe à un récepteur cellulaire (par l'intermédiaire d'une protéine de fusion, la protéine de spicule[S]). Chez l'humain, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (angiotensin-converting enzyme[ACE2])jouerait le rôle de récepteur à coronavirus. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit. Les virus nouvellement synthétisés quittent la cellule pour en infecter d'autres, en déclenchant une réaction immunitaire et inflammatoire importante.

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :

## Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19

- L'entrée du virus dans la cellule : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SarsCoV-2;[142]
- Le clivage et l'assemblage des protéines virales : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavi notamment) ;
  - La réplication virale, en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique (cette recherche concerne le remdésivir);
  - La réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

### II.2.2.1. Les antiviraux

Les antiviraux semblent être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie.

#### ✓ Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

Chloroquine et hydroxychloroquine: les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immunomodulateur. La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé dans le cadre des accès palustres. L'hydroxychloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Sur la base d'un meilleur profil de tolérance et d'une étude suggérant une efficacité accrue in vitro (même si les données sont depuis discordantes), l'hydroxychloroquine a été énormément mise en avant. La première étude clinique, marseillaise, suggérait une négativation plus rapide de la reverse transcription polymérase chaîne action (RT-PCR) en association avec l'azithromycine.[143]

Néanmoins, cet essai présentait de très nombreuses limites (faible effectif, groupes hétérogènes, groupe contrôle venant d'autres centres, conflit d'intérêts avec le journal, etc.), d'où son très faible niveau de preuve. Le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique en France) a autorisé, en mars 2020, le recours à l'hydroxychloroquine dans le cadre d'un

Protocole temporaire d'utilisation chez les patients hospitalisés atteints de formes sévères de la Covid-19, qui a été finalement annulé fin mai 2020.[138]

✓ **Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2**

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1[144] et le SARS-CoV-2. [145] Le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité. [144] Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale.[146]

Le remdésivir : est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du Sars-CoV-2. Il a été initialement développé pour lutter contre le virus Ebola. Il a très vite fait partie des médicaments les plus prometteurs, avec une efficacité in vitro supérieure à celle d'autres antiviraux potentiels sur le Sars-CoV-2 et une activité in vivo chez l'animal sur d'autres coronavirus(Middle-East respiratory syndrome [Mers] et Sars-CoV-1).

Fin avril 2020, une première étude randomisée contrôlée multicentrique *versus* placebo publiée dans le Lancet ne relevait pas de bénéfice sur la survie des patients à Covid-19.[147]

✓ **L'azithromycine**

Est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée, en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Elle semble avoir des effets antiviraux in vitro, qui n'ont encore jamais été prouvés in vivo.

Dans le cadre de la Covid-19, il n'a pas été observé à ce jour de différence sur la mortalité avec ou sans hydroxychloroquine sur des données rétrospectives.[148] Les seules données prospectives actuellement disponibles sont celles des études observationnelles de Didier Raoult,[143] qui suggérait, dans un premier essai, une diminution de la charge virale en association à l'hydroxychloroquine chez six patients.

## Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19

Néanmoins le risque de biais était majeur. Une étude randomisée contrôlée parue début septembre avec et sans hydroxychloroquine chez des patients gravement atteints n'a pas retrouvé de bénéfice à l'azithromycine. [149]

### II.2.2.2. Immunomodulation et stratégies vaccinales

#### ✓ Immunomodulation

Le principe des stratégies d'immunomodulation de l'infection à SARS-CoV-2 repose sur la conception d'une évolution de la maladie en deux phases: une phase de réplication virale initiale, suivie d'une phase inflammatoire.

Plusieurs traitements immunomodulateurs sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés. Parmi les molécules candidates :

- L'hydroxychloroquine, outre son activité antivirale, est utilisée dans des maladies auto-immunes pour ses capacités d'immunomodulation. Celle-ci est médiée par son activité d'inhibition de la signalisation des TLR7 et 9, conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN-I,[150] mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T [151,152] et de la sécrétion de cytokines inflammatoires.[153] Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire;
- La colchicine pourrait avoir un intérêt, par ses effets d'inhibition du recrutement et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et de la voie NFkB;[154,155]
- La corticothérapie, par ses effets immunosuppresseurs étendus, pourrait diminuer l'inflammation durant la seconde phase de la maladie, bien que son utilisation dans d'autres pneumopathies virales compliquées de SDRA n'apparaisse pas bénéfique .[156 ] En cas d'aggravation secondaire caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez un patient hospitalisé en réanimation lorsqu'il n'y a plus d'excrétion virale , le l'utilisation de la dexaméthasone ou de la méthyl prednisolone pouvait être discutée au cas par cas, en s'assurant de l'absence de co-infection.[138] Une méta-analyse parue en 2019 et une étude rétrospective réalisée chez les patients atteints de la Covid-19 ont laissé, en effet, entrevoir un possible effet bénéfique dans le SDRA, même si le niveau de preuve restait faible .[157 ,158 ] Débuté au bon moment , le traitement par corticoïdes semblait permettre une réduction

## Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19

de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique chez des patients sélectionnés [159].

- Les perfusions d'immunoglobulines humaines ont de nombreuses actions immunomodulatrices, parmi lesquelles la diminution de sécrétion de cytokines inflammatoires (dont l'IL-1 et l'IL-6) par les monocytes ;[160] les antagonistes du récepteur de l'IL-6 (Sarilumab , Tocilizumab ) dont l'utilisation repose sur les taux élevés d'IL -6 observés durant l'infection et associés au décès , ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'IL-1 ; et plusieurs molécules sont en cours d'étude.

### ✓ Vaccination

De nombreuses équipes travaillent sur le développement d'un vaccin prophylactique de l'infection à SARS-CoV-2, capable d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante. La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV [161,162] car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules .[163] Cependant , d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats .[164 ] Une fois la cible antigénique définie , plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées: vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante , ou de vecteur viral . La durée de la protection offerte par les anticorps est variable , et les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-1 n'étaient détectables que durant les 02 ans suivant l'infection chez 176 patients infectés.[165]

L'induction d'une réponse mémoire lymphocytaire T pourrait également permettre de prévenir les formes sévères de l'infection, comme prouvé dans l'infection à SARS-CoV-1 .[166]

Le vaccin idéal devrait induire une excellente immunité muqueuse au niveau des voies aériennes supérieures afin de prévenir non seulement la maladie et ses possibles complications, mais aussi la transmission inter-humaine.

Sa tolérance devra être globalement excellente afin qu'il soit administrable à une fraction large de la population de tous les continents, y compris les personnes les plus fragiles.

À défaut de pouvoir produire ce type de vaccin, les vaccins dont l'action se limiterait à prévenir les complications en freinant la multiplication du virus et sa diffusion à divers organes, à commencer par les poumons, sont envisageables. Des vaccins visant à générer des réponses lymphocytaires T contre des protéines internes du virus pourraient permettre d'atteindre cet objectif.

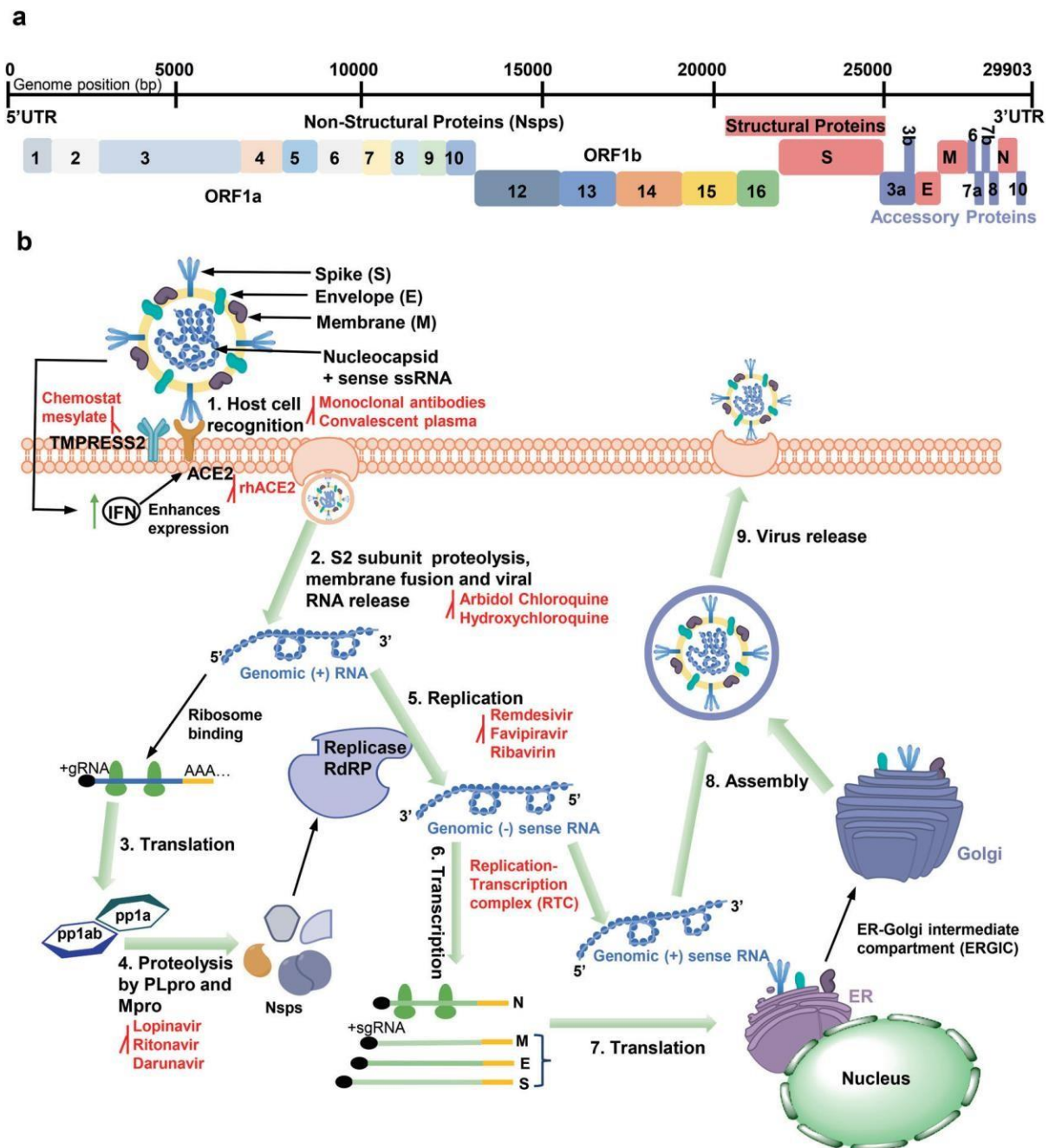


Figure 11: Composition du génome, cycle de réplication et cibles thérapeutiques potentielles [167]

### **II.3. Éléments de gravité et pronostic**

#### **II.3.1. Évolution**

- Le plus souvent (80 %) favorable et brève : la température décroît en 2 à 4 jours, parallèlement aux autres signes ; asthénie et toux peuvent persister plus de 2 semaines.
- Complications : extension de l'infection virale, sur infection bactérienne.
- Décompensation d'une pathologie sous-jacente.

#### **II.3.2. Facteurs de gravité**

- Température  $>40^{\circ}\text{C}$ .
- Fréquence respiratoire supérieur à 24 cycles/min.
- $\text{SpO}_2 < 90\%$  en air ambiant ou oxygène requérant  $>3\text{L}/\text{min}$
- $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$  sur gaz du sang artériel.
- PA systolique  $< 100 \text{ mmHg}$ .
- Troubles de la vigilance.
- Lactates artériels  $> 2\text{mmol}/\text{L}$ .
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique. L'augmentation rapide des besoins en oxygène pour maintenir une saturation  $> 95 \%$  est un facteur de mauvais pronostic.

#### **II.3.3. Facteurs de risque de complication**

- Âge  $> 65\text{ans}$ .
- Obésité,  $\text{IMC} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$
- Personnes souffrant d'une pathologie respiratoire, cardiaque, rénale, hépatique, neurologique chronique grave.
- Diabète, immunodépression. [168,169]

### **II.4. Protocole de prise en charge thérapeutique en hospitalisation**

#### **II.4.1. Démarche thérapeutique**

**concernant le traitement spécifique selon le protocole Hydroxychloroquine + Azythromycine**

## **Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19**

Dans ce cadre, et à titre de rappel, sont éligibles au traitement spécifique basé sur le protocole associant hydroxychloroquine + azythromycine :

Les cas confirmés et en cas d'indisponibilité momentanée du test RT-PCR, les cas symptomatiques présentant les critères de présomption sus cités associés aux images typiques du covid-19 à l'examen tomodensitométrie thoracique.

### **Concernant la place du traitement, cortisonique :**

Il est clairement établi que l'infection COVID-19 comprend deux phases : une première phase d'invasion virale et une deuxième phase d'agression inflammatoire liée à la libération de cytokine (médiators pro inflammatoires) qui se traduit par une aggravation à partir du 6ème jour après l'apparition des symptômes.

Les critères suivants témoignent d'une aggravation qui justifie l'indication d'une corticothérapie :

- critères cliniques : apparition de la dyspnée avec une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles/mn,
- critère oxymétrique : saturation partielle en oxygène (SpO<sub>2</sub>) inférieure ou égale à 90%
- critères biologiques : CRP supérieure à 10
- critères radiologiques :

Scanner thoracique: passage de l'étendue des lésions de 25 à 50% ou plus,

Radiographie du thorax: aggravation rapide des lésions radiologiques (opacités alvéolo-interstitielles).

L'apparition d'un ou de plusieurs des critères, ci-dessus, justifie la prescription immédiate de la Méthylprédnisolone à raison de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j en une seule prise par voie intra-veineuse ou par bolus. La durée de cette corticothérapie ne doit pas dépasser 5 jours.

### **concernant la place du traitement anticoagulant**

Considérant que les médiateurs pro inflammatoires sont à l'origine de la perturbation de la viscosité plasmatique et du ralentissement circulatoire favorisant la survenue disséminée de microthrombi, un traitement anticoagulant peut être envisagé dans les situations suivantes :

Ne sont pas éligibles au traitement anticoagulant les patients suivants :

Patients asymptomatiques, symptomatiques bénins (sans dyspnée et sans atteinte radiologique)

Seront éligibles au traitement anticoagulant les patients suivants :

- Patients hospitalisés, en stade modéré avec présence d'un foyer pulmonaire peu étendu (ou limité) ou qui a évolué vers ce stade, à doses prophylactiques : ajouter une héparine à bas

## **Chapitre II : Aspects cliniques, diagnostiques, prise en charge thérapeutiques et vaccinales de l'infection à Covid-19**

poids moléculaire (HBPM) à doses iso coagulantes le plus précocement possible, exemple :

- Enoxaparine 4000 UI/jour pour un IMC inférieur à 30kg/m<sup>2</sup> et 6000 kg /jour pour un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> OU
- Tinzaparine 3500 UI/24h pour un IMC inférieur à 30kg/m<sup>2</sup> et 7000 UI/24h. pour un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> Chez les insuffisances rénales il faudra tenir compte de la clearance à la créatinine La durée de traitement sera de dix jours conformément au protocole. Ce traitement sera surveillé et modulé en fonction de l'évolution clinique, du taux de plaquettes sanguines et du dosage des D- dimères.

Patient au stade sévère avec lésions pulmonaires étendues et signes d'insuffisance respiratoire et/ou risque thrombo-embotique élevé: à doses curatives : prescrire, sous surveillance clinique et dosage des D\_Dimères, une HBPM:

- Enoxaparine à 100UI/kg/012h ou –Tinzaparine 175UI/kg/24h par voie sous-cutanée. [170]

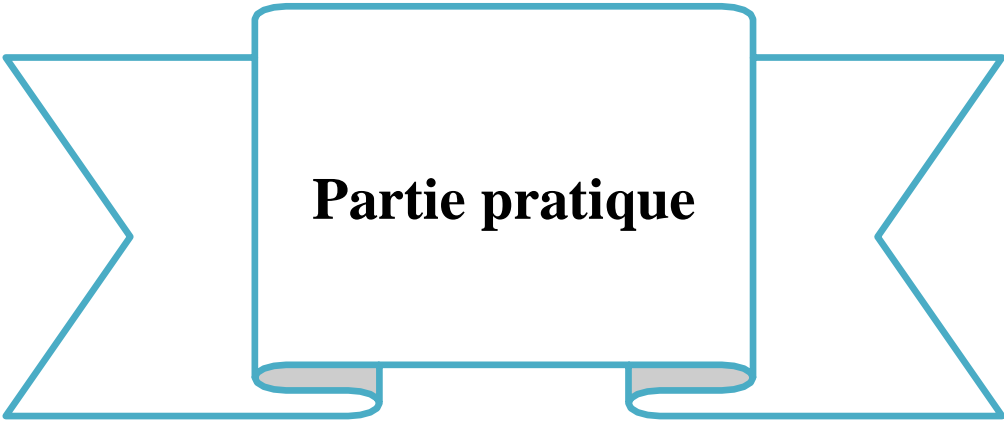
### **II.4.2. Protection**

#### **Patient présentant des signes évoquant un COVID 19 et les patients confirmés COVID 19 :**

Masque de soins bien adapté au visage dès l'admission dans l'établissement. En cas d'hospitalisation, chambre individuelle porte fermée

#### **Soignant :**

- Précautions gouttelettes (masque chirurgical) appliquées devant un cas possible ou confirmé, avec à la place un appareil de protection FFP2 seulement lors de soins et investigations invasifs (bronchoscopies, intubations-extubations, aspirations trachéales de trachéotomisés, drainage bronchique par kinésithérapeute).[168,169]



**Partie pratique**

# **Patients & méthodes**

## **I. Patients et méthodes**

### **I.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique basée sur l'acquisition de données présentes dans les dossiers médicaux des personnes ciblées. Il s'agit d'une étude à visée descriptive et analytique.

Elle a été réalisée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki, les données des patients étaient recueillies dans le respect de l'anonymat. Ce travail comporte un objectif principal qui est l'étude du profil hématimétrique au diagnostic des patients atteints de COVID-19.

### **I.2. Lieu de l'étude**

L'étude a été réalisée dans deux services cliniques :

- Le service de pneumo-phtisiologie l'unité Belloua du Centre Hospitalo Universitaire (CHU) de Tizi Ouzou(Algérie).
- Le service d'anesthésie et de réanimation ou des soins intensifs ont été apportés aux patients atteints de l'infection à COVID-19 et transféré du service de pneumologie.

### **I.3. Période de l'étude**

Notre travail a été réalisé sur une période de deux mois et demi allant du 15 mars 2022 au 30 mai 2022.

### **I.4. Population de l'étude**

La population d'étude a été formée par un échantillon représentatif fait de 145 patients adultes. Les patients source était les habitants de la wilaya de Tizi Ouzou. La population cible était les patients hospitalisés durant la période allant de mai 2021 au 09 mars 2022 (10 mois) devant un tableau clinique, biologique (RT- PCR ou test antigénique positif) et tomodensitométrique évocateur du COVID-19. La Figure 12 expose l'organigramme de l'étude.

## **I. Patients et méthodes**

### **I.4.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion**

Seuls les patients ayant un diagnostic positif de COVID-19 confirmé par une sérologie (IgM, IgG) et/ou par une RT-PCR et/ou une TDM thoracique compatible avec l'infection étaient inclus dans l'étude.

Aussi, les patients inclus doivent bénéficier systématiquement d'une Numération Formule Sanguine (N.F.S) complète. L'absence de la mesure de la SpO2 et/ou l'hémogramme à l'admission était appliquée comme un critère de non-inclusion.

### **I.4.2. Les moyens de l'étude**

- Les patients admis au niveaux des services de pneumologie et de réanimation de l'unité Balloua du CHU de Tizi Ouzou munis d'un Test RT-PCR et ou tests sérologiques de l'infection à COVID-19

La mise en évidence du matériel génomique du coronavirus est réalisée par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2).[174] Le test sérologique de l'infection à COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes.[173,174] Ce test combiné IgG -IgM , a une sensibilité de 88 ,66 % et une spécificité de 90 ,63 %.[174] L'utilisation simultanée de la PCR et des tests d'anticorps améliore le diagnostic aux différents stades de la pathologie.[173,174]

- Dossiers médicaux des patients établis dès l'admission dans les services
- Fiches de renseignements sous forme d'un questionnaire (voir Annexe I) contenant trois volets :
  - Volet informations sur le patient : Nom, Prénom, Age, Sexe,
  - Volet contexte clinique et prise en charge
  - Volet données biologiques : Rt-PCR et sérologie de l'infection à COVID-19, NFS, groupe sanguin ABO RhD, etc...

## **I.5. Déroulement de l'étude**

### **I.5.1. Phase préparatoire:**

- Une demande d'autorisation d'accès aux services de pneumo-physiologie et de réanimation de l'unité Balloua du CHU de Tizi Ouzou a été faite par la promotrice, à l'intention des chefs des services.

## **I. Patients et méthodes**

- A cet effet, une rencontre entre le groupe de mémoire et les chefs de services a été organisée pour avoir son avis favorable afin de leur expliquer l'intérêt, les objectifs et les modalités de déroulement de la pratique de notre mémoire au sein de leurs services.
- Nous avons commencé la consultation des dossiers médicaux des patients ayant été hospitalisés pour la prise en charge de l'infection à COVID-19, après qu'un avis favorable nous a été accordé.
- Une fiche de renseignements a été établie afin de recueillir les données nécessaires auprès du personnel médical et paramédical à la consultation des dossiers médicaux des patients.

### **I.5.2. Phase de réalisation du mémoire :**

Les données ont été collectées à travers une fiche de renseignements préétablie et des dossiers des patients hospitalisés

**I.5.2.1. Identité du patient et données cliniques:** les données suivantes étaient collectées: âge (an), sexe, notion de contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19, délai diagnostic (intervalle entre la date d'apparition des symptômes et la date d'hospitalisation), antécédents médicaux des patients [par ex, hypertension artérielle (HTA), diabète sucré (DS), cardiopathie, asthme, bronchopneumopathie chronique, durée de séjour à l'hôpital, la SpO<sub>2</sub> à l'admission. Deux groupes d'âge étaient définis:  $\geq 50$  et  $< 50$ ans.[171,172]

### **I.5.2.2. Données hématologiques et définitions appliquées:**

Au cours de ce travail, les définitions opérationnelles suivantes ont été adoptées : sur un prélèvement sanguin veineux était réalisé une numération formule sanguine (NFS) [hémoglobine (g/dl), leucocytes (G/L), formule leucocytaire (G/L) [polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles (PNN, PNE, PNB, respectivement), lymphocytes et monocytes], plaquettes (G/L)]. Les valeurs normales retenues sont celles élaborées dans l'étude de J.Swaanenburg et al.[175]

L'anémie était définies devant un taux d'hémoglobine  $< 12$ g/dl chez les femmes et  $< 13$ g/dl chez les hommes. Deux groupes de patients étaient définis [anémique; non- anémique]. L'hyperleucocytose et la leucopénie étaient définies devant un nombre de leucocytes , respectivement,  $> 10$ G/L et  $< 4$ G/L. Trois groupes étaient définis [leucopénie;

## **I. Patients et méthodes**

leucocytes dans les normes; hyperleucocytose]. La lymphopénie était retenue devant un nombre de lymphocytes < 1G/L.

La basocytémie était retenue devant un nombre de PNB > 150 G/L.

La thrombopénie et la thrombocytose étaient définies devant des nombres de plaquettes, respectivement, < 150G/L et > 400 G/L (**Voir annexe 2 et 3**).

### **I.5.2.3. Données tomодensitométriques du thorax**

une TDM thoracique , sans produit de contraste , était retrouvée dans le dossier de chaque patient . Les signes radiologiques suivants classés comme compatibles avec la pneumonie COVID-19 étaient relevés : opacités en verre dépoli multifocales périphériques avec ou sans réticulation , condensation parenchymateuse , aspect en mosaïque . La topographie et la localisation des signes radiologiques étaient précisées. L'extension des lésions radiologiques était évaluée dans chaque lobe selon une échelle allant de 0 à 5:[176] 0 (pas de signe TDM), 1( atteinte <10%), 2 (atteinte de 10- 25%), 3 (atteinte de 25-50%), 4 (atteinte de 50-75%) et 5( atteinte>75%).L'estimation de l'extension pulmonaire totale était harmonisée : légère (stades 0-2:<25%), modérée (stade 3), sévère (stade 4), et critique (stade 5).

### **I.6. Calcul du taux de létalité**

- Le taux de létalité exprime la gravité d'une maladie et l'efficacité d'un traitement.
- Dans notre étude, le taux de létalité = Nombre de décès en rapport avec l'infection à COVID 19/ Nombre total de cas s'exprime en %.

### **I.7. Analyse statistique**

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel IBM SPSS statistics21.

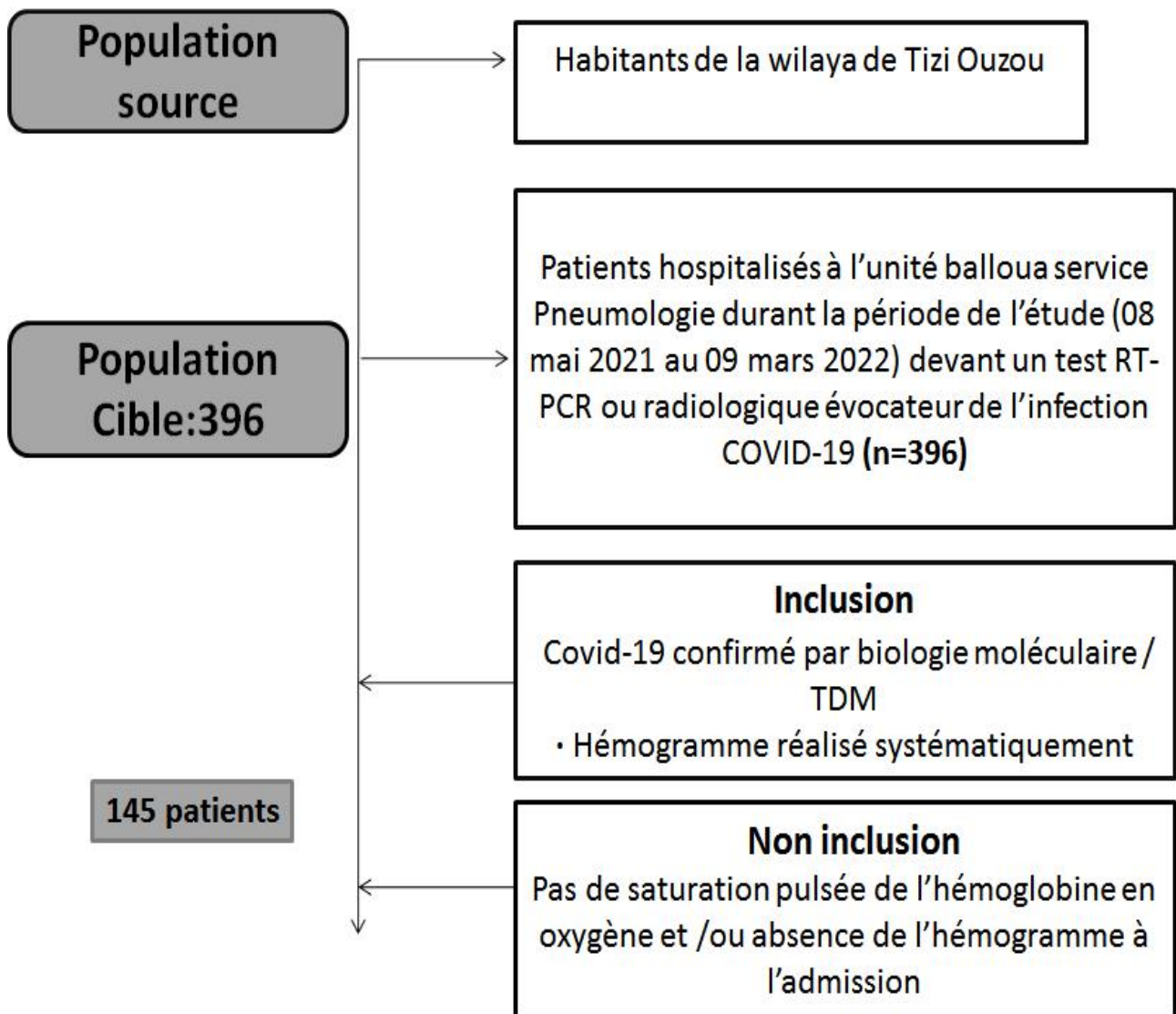
Un seuil de 0,05 % est considéré comme significatif pour l'ensemble des tests statistiques réalisés. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage ou nombre de cas n sur le total N et les variables quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$  l'écart type et ou en médiane. Certaines présentations graphiques ont été réalisées par du logiciel informatique Microsoft Excel 2007. La normalité de la distribution des paramètres étudiés a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$ ). La comparaison de 02 variables quantitatives a

## I. Patients et méthodes

été faite par le test de Student ( $t$ ) et entre 02 variables qualitatives par la méthode de *khi-deux* ( $\chi^2$ ) de Pearson.

### I.8. Considérations éthiques

Nos données ont été recueillies et traitées dans le strict respect du secret médical.



**Figure 12:** Organigramme de l'étude

# Résultats

## II. Résultats

### II.1. Partie 1 : Description de la population d'étude

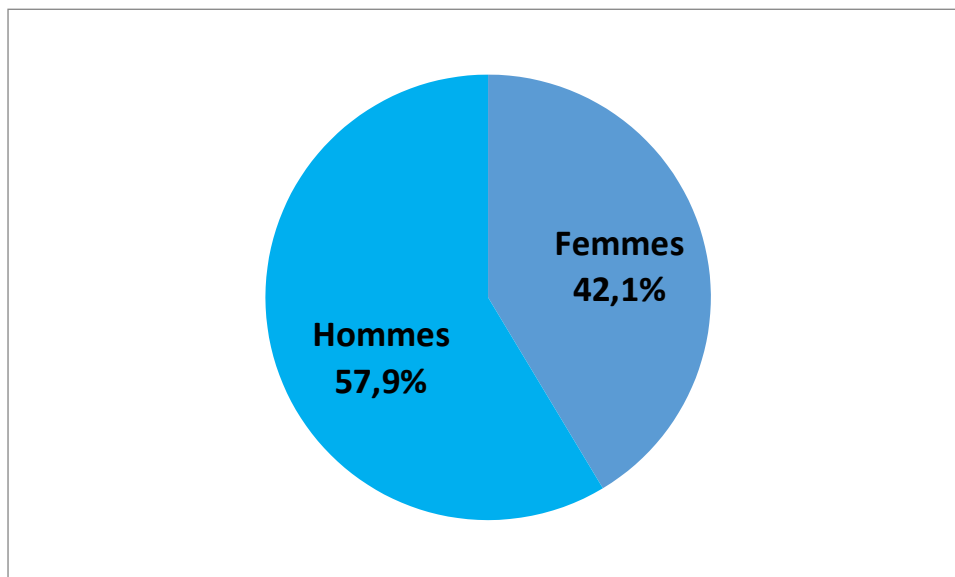
Durant la période de notre étude 145 patients adultes ont fait l'objet d'une analyse de leurs dossiers médicaux. Il s'agit de patients ayant été admis dans les services de pneumologie et de réanimation de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou pour la prise en charge de l'infection à COVID-19 durant la période allant de mai 2021 au 09 mars 2022 (10mois).

Sur les 396 patients hospitalisés dans le service, 149 étaient confirmés COVID-19. Parmi ces derniers, 04 étaient exclus car il manquait la SpO2 à l'admission.

#### II.1.1. Selon le sexe

**Tableau I:** Répartition des patients selon le sexe (CHU Tizi Ouzou 2021-2022)

Selon le sexe	Effectifs	Pourcentage %
Homme	84	57,9
Femme	61	42,1
Total	145	100,0



**Figure 13:** Répartition des patients selon le sexe (CHU Tizi Ouzou 2021- 2022)

## II. Résultats

La population d'étude était composée de 84 hommes (57,9%) et de 61 femmes (42,1%), soit un sexe ratio (H/F) de 1,38 (Voir figure13).

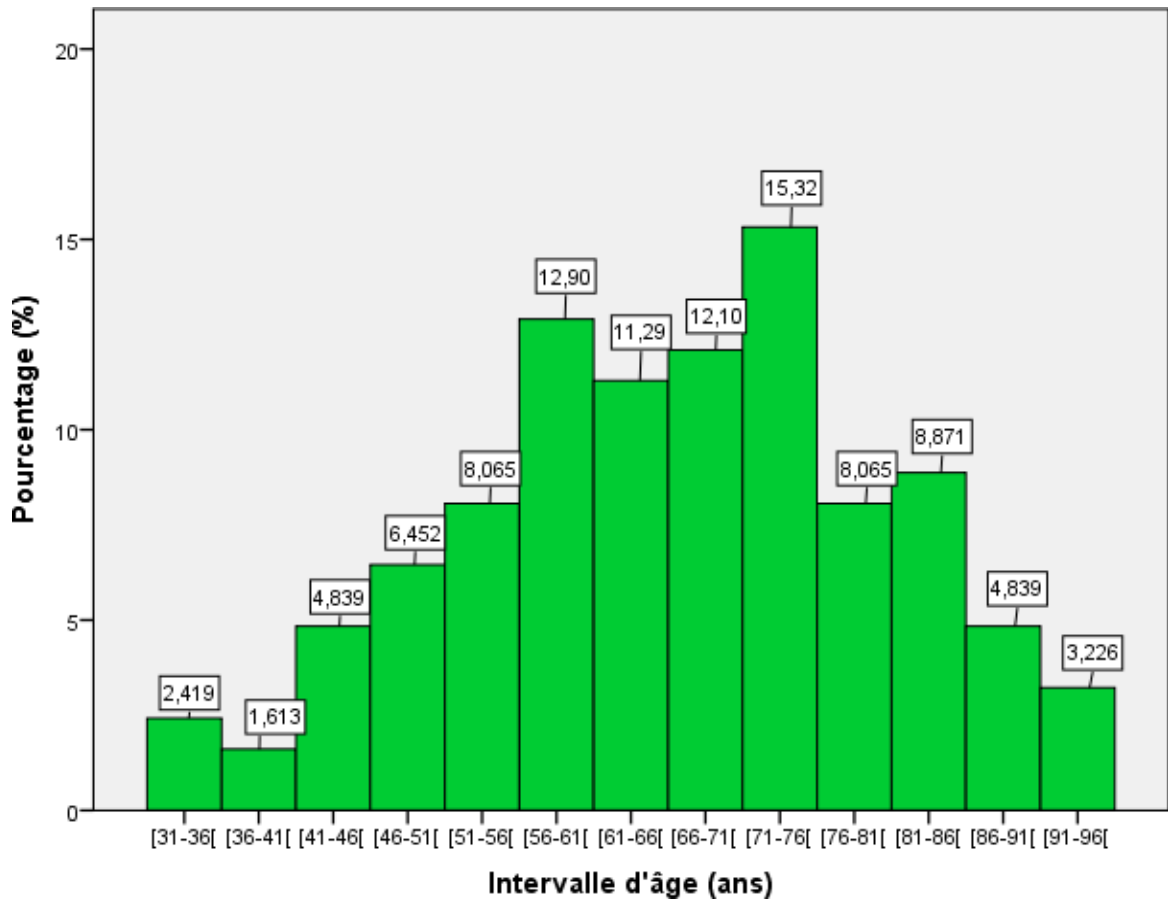
### II.1.2. Selon l'âge

Les patients avaient une médiane et une moyenne d'âge de 65,59 ans ( $65,59 \pm 14,638$  ans) respectivement avec des quartiles (25% -75%) [55- 76] ans ; dont la majorité des patients (86,9%) ont un âge supérieur à 50 ans. Le minimum d'âge est de 31 ans et le maximum est de 95 ans avec une classe d'âge prédominante de [ 71-76[ (Voir tableau 2 et figure14).

**Tableau II:** Fréquence des patients selon l'âge (CHU Tizi Ouzou 2021-2022)

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage%
31-36	5	3,4
36-41	2	1,4
41-46	7	4,8
46-51	9	6,2
51-56	12	8,3
56-61	18	12,4
61-66	17	11,7
66-71	18	12,4
71-76	19	13,1
76-81	12	8,3
81-86	13	9,0
86-91	8	5,5
91-96	5	3,4
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100,0</b>

## II. Résultats

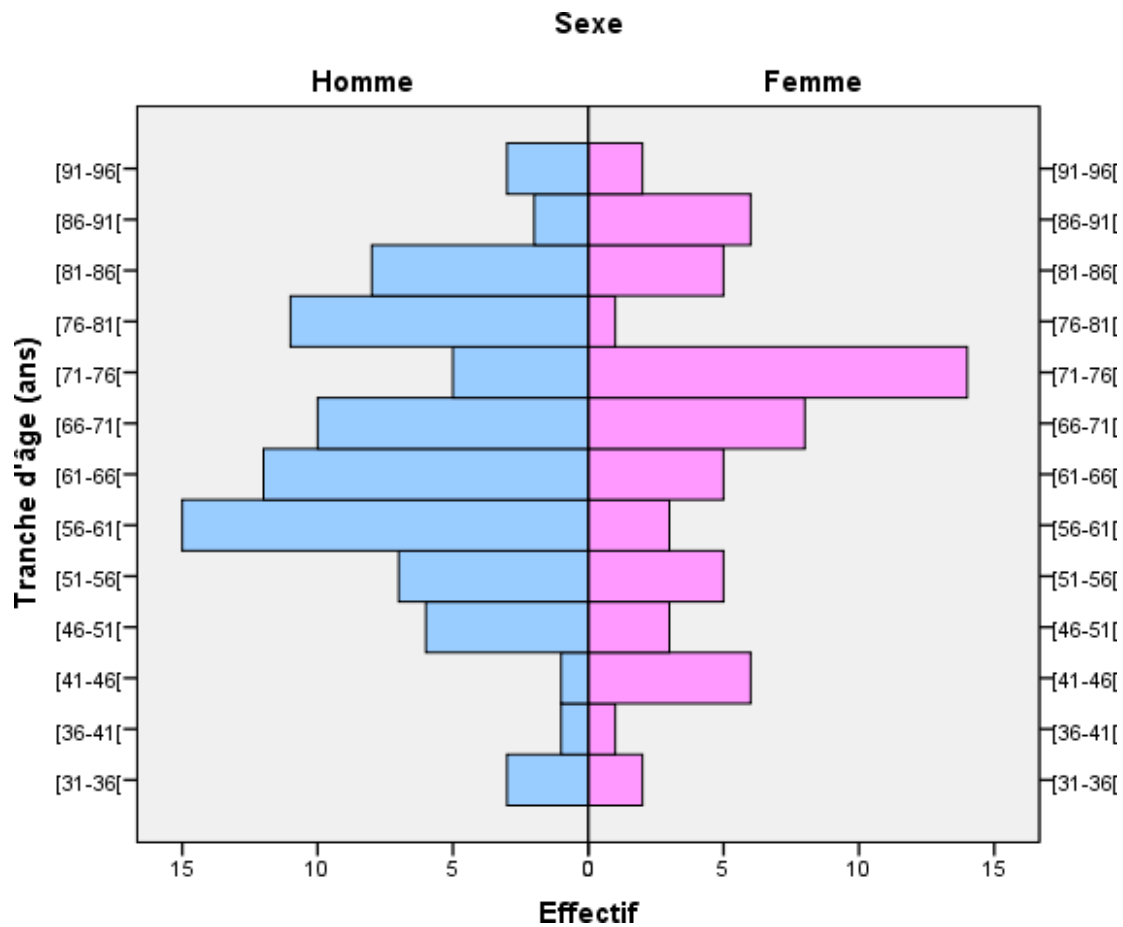


**Figure14:** Représentation graphique de la répartition des patients selon l'âge (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

### II.1.3. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge et le sexe

On a constaté une prédominance féminine avec 6 femmes (4,14 %) contre 1 homme (0,69 %) dans la tranche d'âge [41-46[ et 14 femmes (9,66 %) contre 05 hommes (3,45 %) pour le groupe d'âge [71-76[. La prédominance masculine était observée dans le reste des tranches d'âges (Voir figure 15).

## II.Résultats

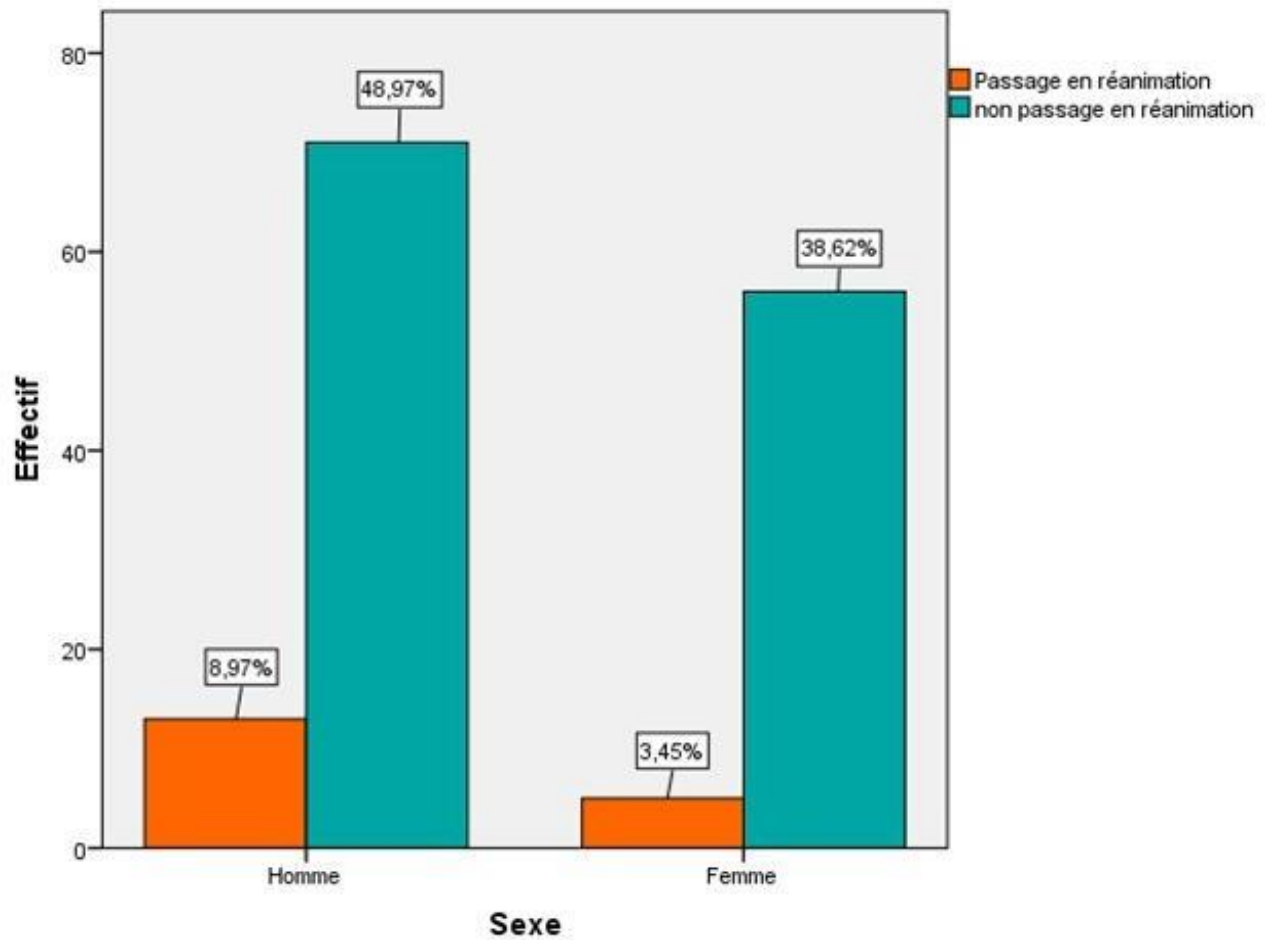


**Figure15:** Représentation graphique de la répartition des patients selon l'âge et le sexe (CHU Tizi Ouzou 2021-2022)

### II.1.4. Répartition des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon le sexe

05 patients de sexe féminin soit 3,45% et 13 patients de sexe masculin soit 8,97 % ont nécessité une prise en charge au service de réanimation ( $p=0,2$ ) (Voir figure 16).

## II.Résultats

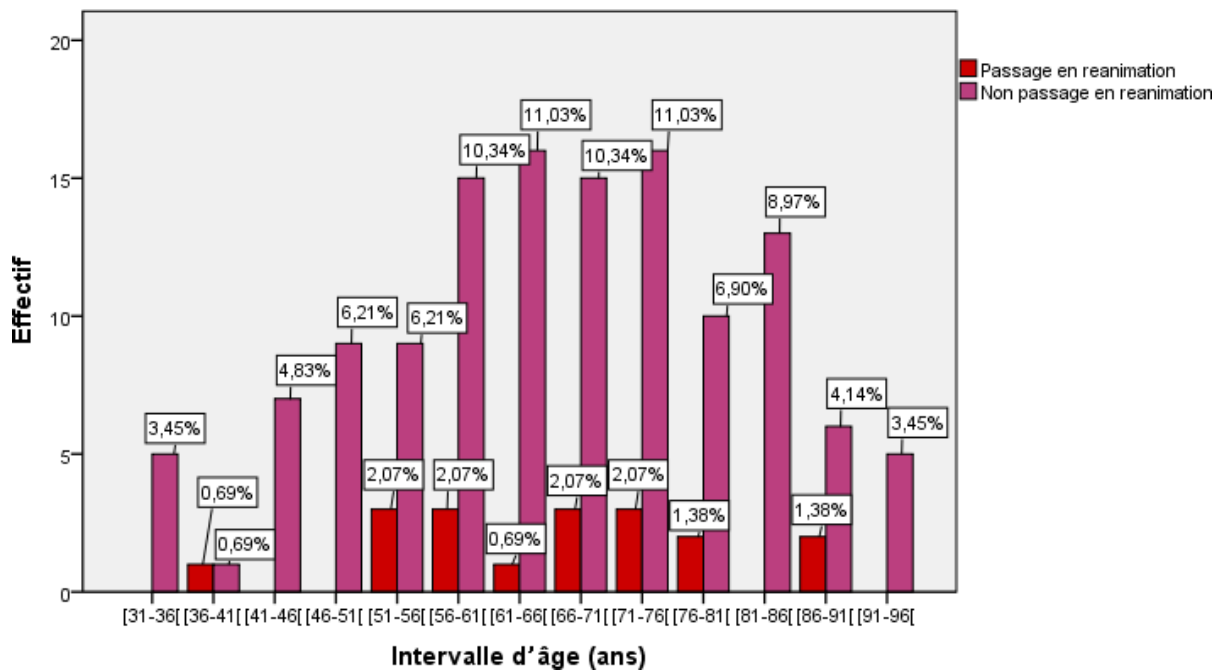


**Figure 16:** Représentation graphique des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon le sexe.

### II.1.5. Répartition des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon les tranches d'âge

18 patients soit 12,42 % ont nécessité une prise en charge au service de réanimation. Les tranches d'âge prédominantes sont : [51-56[ ; [56-61[ ; [66-71[ et [66-71[ ans ( $p=0,16$ ) (Voir figure 17).

## II. Résultats



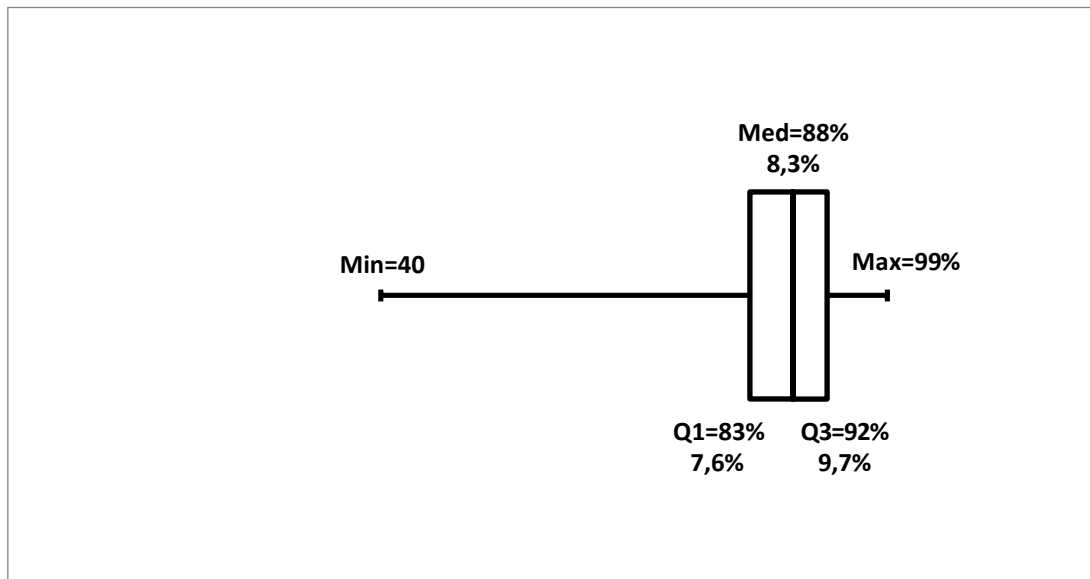
**Figure 17:** Répartition des patients ayant nécessité un passage en réanimation selon les tranches d'âge (CHU Tizi Ouzou 2021-2022)

### II.2 Partie 2 : Données cliniques et biologiques

#### II.2.1. Répartition des patients atteints de COVID-19 selon leur profil clinique à l'admission

La médiane et la moyenne  $\pm$  écart-type (minimum-maximum) de la SpO<sub>2</sub> étaient de 88% et 85,9  $\pm$  9,74 (40%-99%) avec des quartiles (25% -75%) [83% - 92%] et 131/145 (90,34%) patients avaient une SpO<sub>2</sub>  $\leq$  95% (Voir figure 18).

## II. Résultats



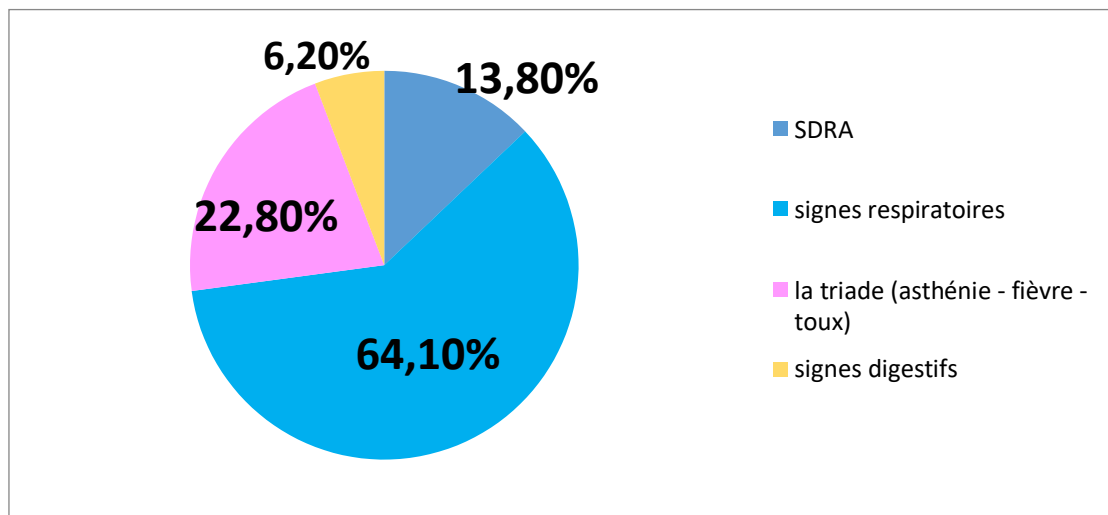
**Figure 18:** Représentation des sujets selon le SpO2 à l'admission

Le profil clinique des patients atteints de COVID-19 était comme suit : il s'agissait dans 61,4% des cas d'un patient suivi pour une HTA et/ou un diabète sucré et/ou une pathologie respiratoire chronique (et/ou une allergie) et/ou une cardiopathie (voir tableau 3). Les signes cliniques étaient dominés par les signes respiratoires dans plus de 64,1% suivie par la triade «asthénie-fièvre-toux» dans plus de 22,8 % des cas. La survenue de syndrome de détresse respiratoire aigue était rencontré chez 20 patients soit 13,8% (08 femmes et 12 hommes). Les signes digestifs étaient les moins fréquents 6,2% (Voir figure 19)

## II. Résultats

**Tableau III:** Fréquence des maladies chroniques / ou facteurs de comorbidités chez les patients atteints de COVID-19 (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

	Effectifs	Pourcentage%
Présence de diabète et/ou maladies cardiovasculaires et/ou pathologie respiratoire chronique	89	61,4
Absence de diabète et/ou maladies cardiovasculaires et/ou pathologie respiratoire chronique	56	38,6
Total	145	100



**Figure 19:** Répartition des patients selon les signes cliniques à l'admission (CHU Tizi - Ouzou 2021-2022)

Prédominance des signes respiratoires à 64,1% suivis par la triade « asthénie-fièvre-toux » 22,80%.

### II.2.2. Répartition des patients atteints de COVID-19 selon leur profil radiologique à l'admission

Les 5 degrés d'atteinte à la TDM thoracique étaient les suivantes : minime (0,7%), modérée (11%), étendue (22,8%), sévère (36,6%) et critique (7,6%) (Voir tableau 4).

## II.Résultats

**Tableau IV:** Les degrés d'atteinte à la TDM thoracique des patients atteints de COVID-19 (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

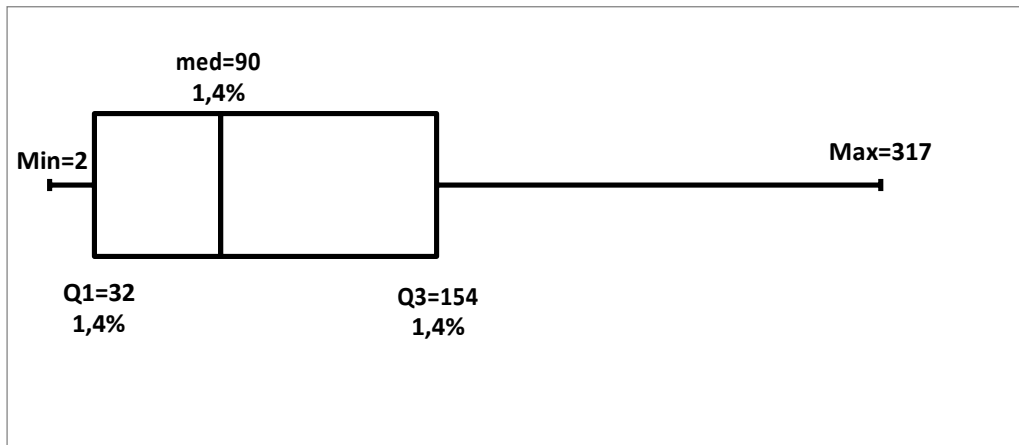
Degrés d'atteinte	Effectifs	Pourcentage%
Minime	1	0,7
Modéré	16	11,0
Etendue	33	22,8
Sévère	53	36,6
Critique	11	7,6
Manquant	31	21,4
Total	145	100,0

### II.2.3. Répartition des patients atteints de COVID-19 selon leur profil biologique à l'admission

#### II.2.3.1. Répartition des patients atteints de COVID-19 selon les données de la CRP et les D-Dimères

CRP augmentée dans 119 cas soit 82,07 % (CRP > 5mg/L), ces patients ont tous bénéficié d'une antibiothérapie (voir figure 20).

## II. Résultats



**Figure 20:** Représentation des patients selon le taux de laCRP

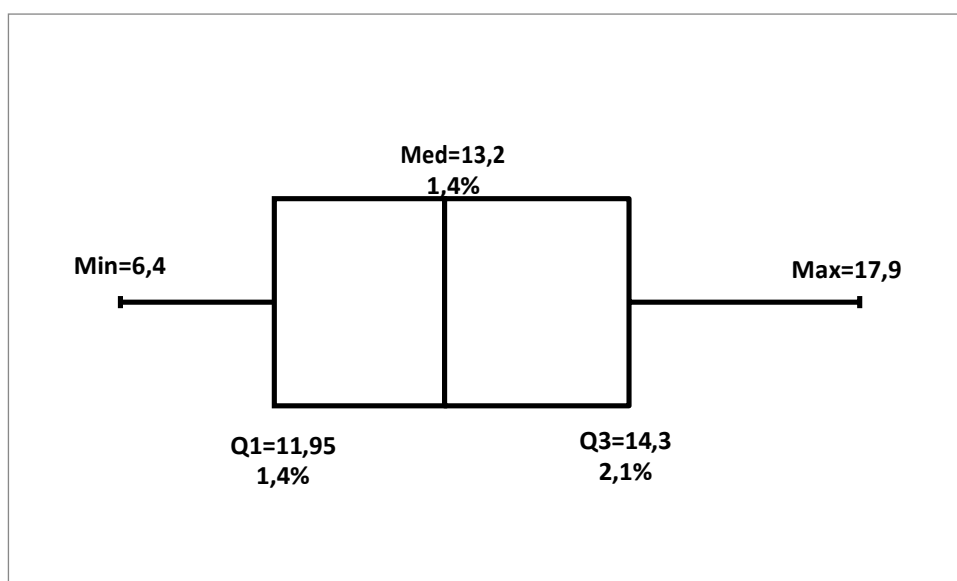
Concernant les résultats des D-Dimères un taux  $> 500$  ng/ml a été retrouvé dans 86 cas soit 59,3 % des cas et un taux de D-Dimères  $> 10000$  ng/ml a été retrouvé chez 03 patients dont 01 hommes et 02 femmes soit 2,07 %

### II.2.3.2. Répartition des patients atteints de COVID-19 selon les données de l'hémogramme(N.F.S)

#### ✓ Profil de la lignée érythrocytaire des patients atteints de COVID-19

Concernant la lignée érythrocytaire, notre étude a trouvé que 33,8 % des patients ont présenté une anémie avec une moyenne du taux d'hémoglobine ( $13,01 \pm 1,89$  g/dl) et des quartiles (25% -75%) [11,95- 14,3] g/dl. Cette anémie est majoritairement normocytaire (22,1% des cas), microcytaire dans 10,3% des cas et macrocytaire dans 1,4% des cas. L'anémie est hypochrome dans 10,3% des cas et normochrome dans 23,4 % des cas(voir figure 21).

## II. Résultats



**Figure 21:** Représentation des patients selon le taux de l'hémoglobine

L'anémie a été retrouvée chez 21/60 patients de sexe féminin soit 35% des femmes (Hb<12g/dl), et 28/85 patients de sexe masculin soit 32,9% des cas d'anémie chez l'homme (Hb<13g/dl).

**Tableau V:** Profil de la lignée érythrocytaire des patients atteints de COVID-19

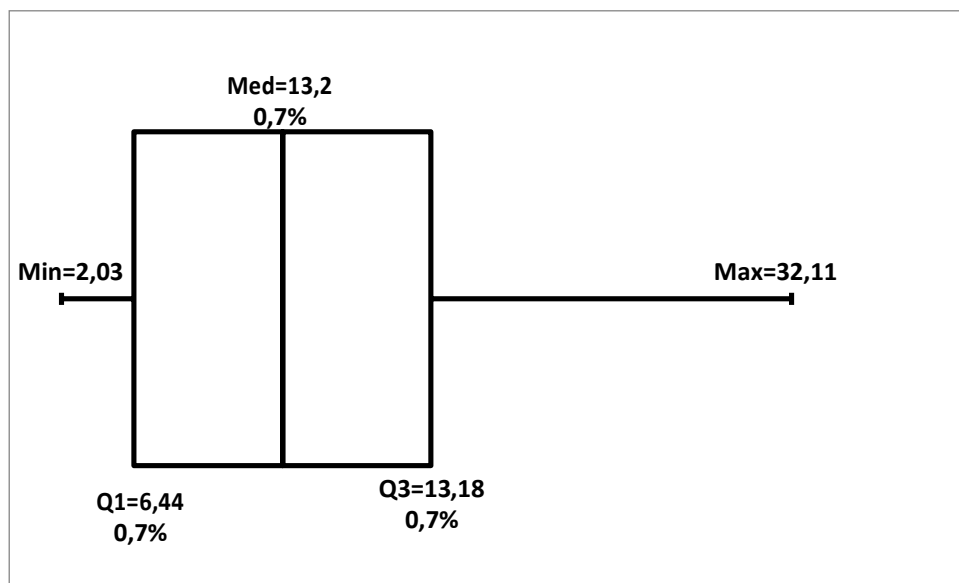
<b>Variations</b> <b>Paramètres</b> <b>Étudiés</b>	<b>Normal</b> <b>Effectif(%)</b>	<b>Augmenté</b> <b>Effectif(%)</b>	<b>Diminué</b> <b>Effectif(%)</b>
<b>Taux</b> <b>d'hémoglobine</b> <b>en g/dL</b>	<b>96 (66,2)</b>	<b>00 (00)</b>	<b>49 (33,8)</b>
<b>(VGM) en fl</b>	<b>112 (77,3)</b>	<b>05 (3,4)</b>	<b>28 (19,3)</b>
<b>CCMH en g/dL</b>	<b>95 (65,5)</b>	<b>00 (00)</b>	<b>50 (34,5)</b>

## II. Résultats

Concernant la sévérité de l'anémie selon la classification de l'OMS [25], elle était sévère dans 0,7 % des cas (taux d'hémoglobine < 8 g/dl) et modérée dans 11,7% des cas (taux d'hémoglobine entre 8 et 11 g/dl). (Voir tableau5).

### ✓ Profil de la lignée leucocytaire des patients atteints de COVID-19

65 soit 44,8% des patients ont présenté une hyperleucocytose (valeurs normales 4 – 10 G/L), le taux moyen de leucocytes à  $(10,47 \pm 5,59)$  G/L avec des quartiles (25% -75%) [6,44 - 13,18] G/L et 8 soit 5,5% des patients ont présenté une leucopénie (< 4G/L) (voir figure22).



**Figure 22:** Représentation des patients selon le taux de leucocytes

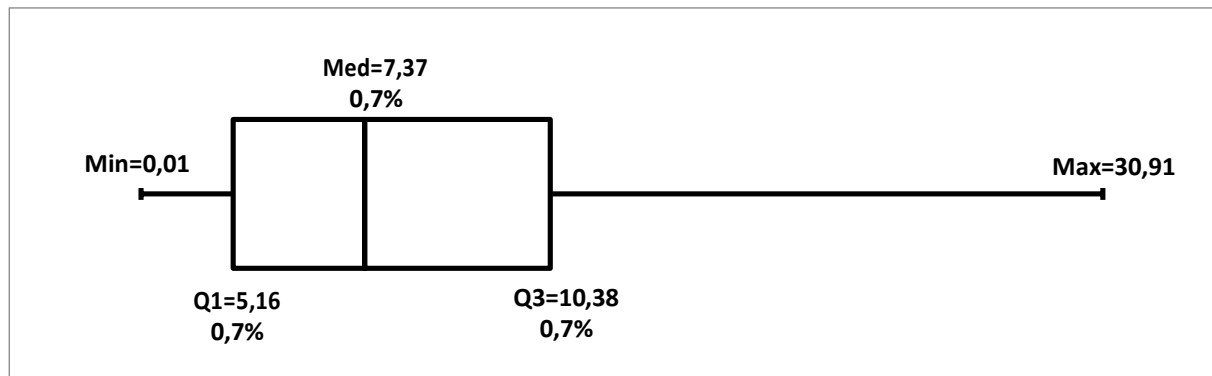
## II.Résultats

**Tableau VI:** Profil de la lignée leucocytaire des patients atteints de COVID-19

<b>Variations Paramètres étudiés</b>	<b>Normal Effectif(%)</b>	<b>Augmenté Effectif (%)</b>	<b>Diminué Effectif(%)</b>
<b>Taux de leucocytes en G/l</b>	<b>72 (49,7)</b>	<b>65 (44,8) (Hyperleucocytose)</b>	<b>8 (5,5) (Leucopénie)</b>
<b>Taux de polynucléaires neutrophiles en G/l</b>	<b>53 (36,5)</b>	<b>89 (61,4) (Hyperneutrophilie)</b>	<b>3 (2,1)</b>
<b>Taux de lymphocytes en G/l</b>	<b>57 (39,3)</b>	<b>2 (1,4) (Hyperlymphocytose)</b>	<b>86 (59,3) (Lymphopénie)</b>
<b>Taux de polynucléaires basophiles en G/l</b>	<b>141 (97,2)</b>	<b>4 (2,8) Basocytémie</b>	<b>00 (00)</b>

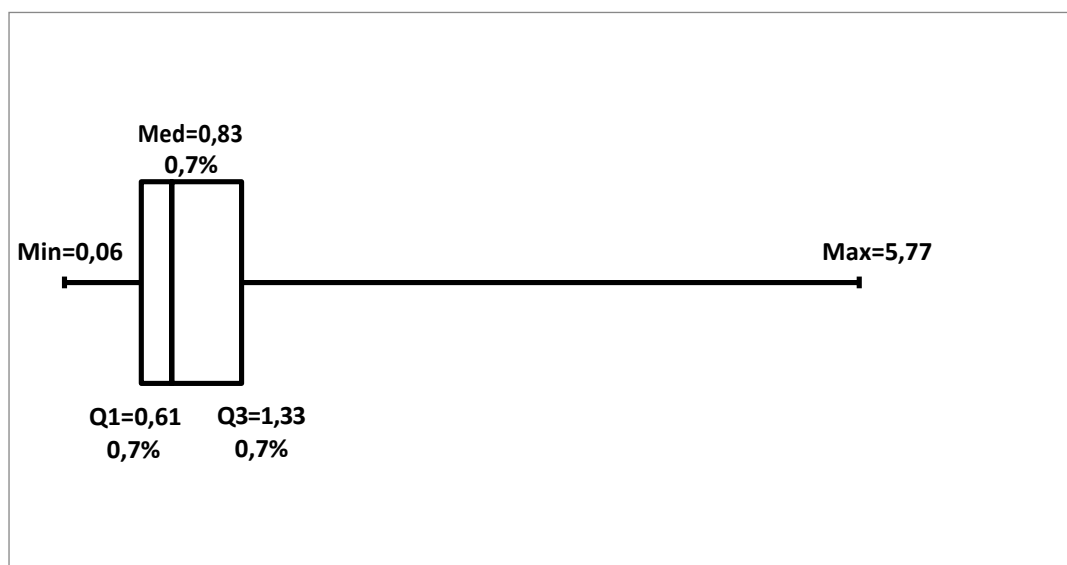
- L'hyperneutrophilie est présente chez 89 soit 61,4% des patients, le taux moyen de polynucléaires neutrophiles :  $8,4 \pm 4,97$  G/L (valeurs normales : 1,7-7G/L) avec des quartiles (25% -75%) [5,16 - 10,38] G/L (Voir figure 23 et tableau6).

## II.Résultats



**Figure 23:**Représentation des patients selon le taux de PNN

- La lymphopénie est présente chez 86 soit 59,3 % des patients le taux moyen de lymphocytes à  $(1,08 \pm 0,77)$  G/L (valeurs normales 1,4 – 4 G/l) avec des quartiles (25% -75%) [0,61 - 1,33] G/L(Voir tableau 6).04 patients soit 2,8 % des cas avaient une basocytémie, deux cas étaient de sexe féminin, et les deux autres étaient de sexe masculin (voir figure 24 et tableau6).

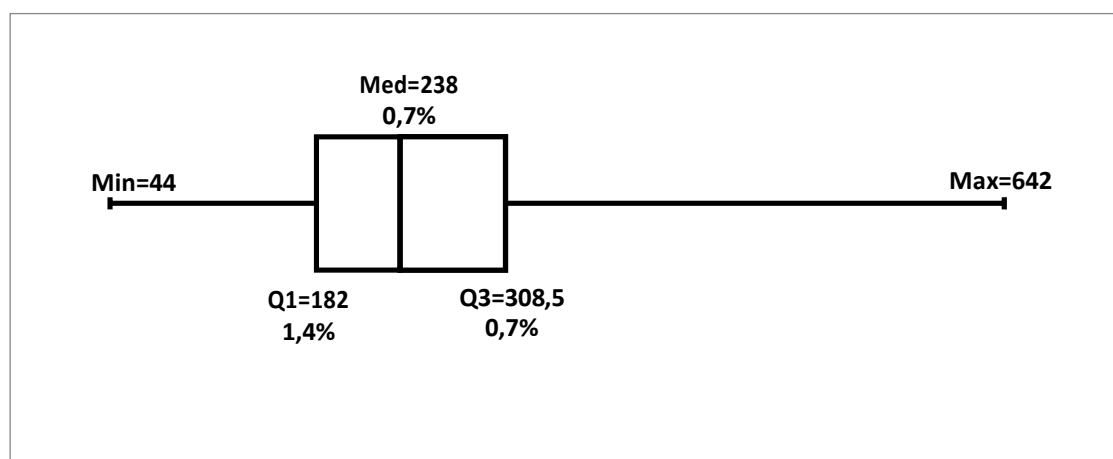


**Figure 24:**Représentation des patients selon le taux de lymphocytes

## II. Résultats

### ✓ Profil de la lignée thrombocytaire des patients atteints de COVID-19

Concernant la lignée plaquettaire, 20 soit 13,8% des patients ont présenté une thrombopénie, (le taux moyen de plaquettes  $256,97 \pm 102,78$  G/l avec des quartiles (25% -75%) [182 – 308,5] et 12 soit 8,3% ont présenté une thrombocytose avec un taux moyen de plaquettes :  $256,97 \pm 102,78$ ) G/l (valeurs normales 150- 400G/L). Une thrombopénie sévère  $< 50$  G/L a été retrouvée dans 1 soit 0,7% des cas de sexe masculin (voir figure 25 et tableau VII).



**Figure 25:** Représentation des patients selon le taux de thrombocytes

**Tableau VII:** Profil de la lignée thrombocytaire des patients atteints de COVID- 19

Variations Paramètre étudié	Normale	Augmenté	Diminué
	Effectif (%)	Effectif(%)	Effectif(%)
Taux de plaquettesG/L	113 (77,9)	12 (8,3) (Thrombocytose)	20 (13,8) (Thrombopénie)

## II. Résultats

### II.3. Partie 3 : Etude de la létalité des patients atteints de COVID-19 durant la période de l'étude

#### II.3.1. Devenir des patients à la date point (date d'arrêt de l'étude)

La médiane et la moyenne d'âge des patients décédés étaient de 70 ans ( $69 \pm 12418$  ans) respectivement, avec un intervalle inter- quartiles IQ [60- 78] ans, dont la majorité (67,7%) ont un âge supérieur à 60 ans. Le minimum d'âge est de 40 ans et le maximum est de 90ans

**Tableau VIII:** Devenir des patients atteints de COVID-19 durant la période d'étude (CHU Tizi- Ouzou 2021-2022)

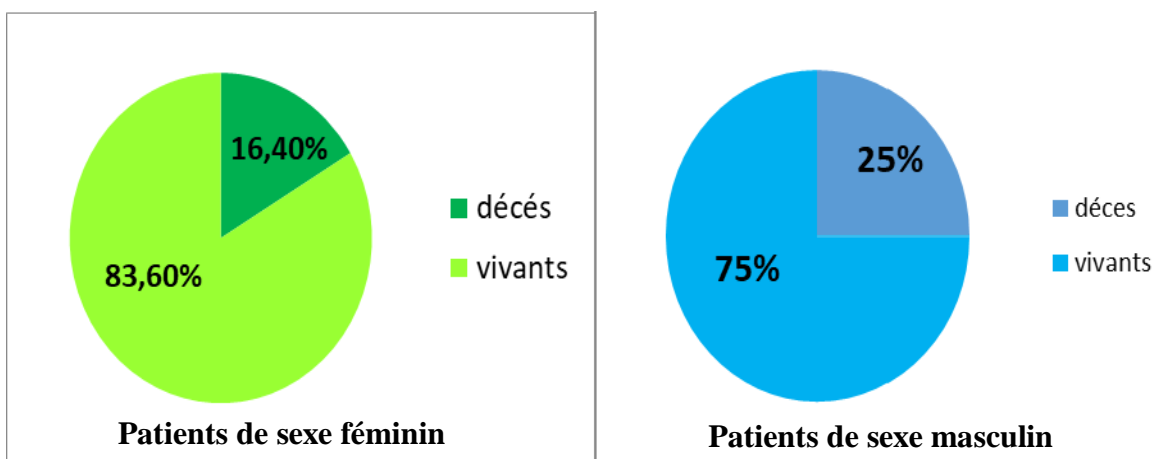
Devenir des patients	Effectifs	Pourcentage%
Nombre de décédés	31	21,4
Nombre de vivants	114	78,6
Total	145	100,0

A la fin de notre étude : 114 cas soit 78,6% étaient vivants et 31 cas soit 21,4% étaient décédés avec **un taux de létalité** :  $31/145 = 0.214$  soit **21.4%**.

#### II.3.2. Taux de létalité en fonction du sexe

10/61 (16,4%) des femmes étaient décédées et 51/61 (83,6%) étaient vivantes, soit un taux de létalité = 16,4%.

21/84 (25%) des hommes étaient décédés et 63/84 (75%) étaient vivants, soit un taux de létalité = 25%. ( $p=0,2$ )



**Figure 26:** Devenir des patients en fonction du sexe (CHU –Tizi Ouzou 2021-2022)

## II. Résultats

### II.3.3. Taux de létalité en fonction de l'âge

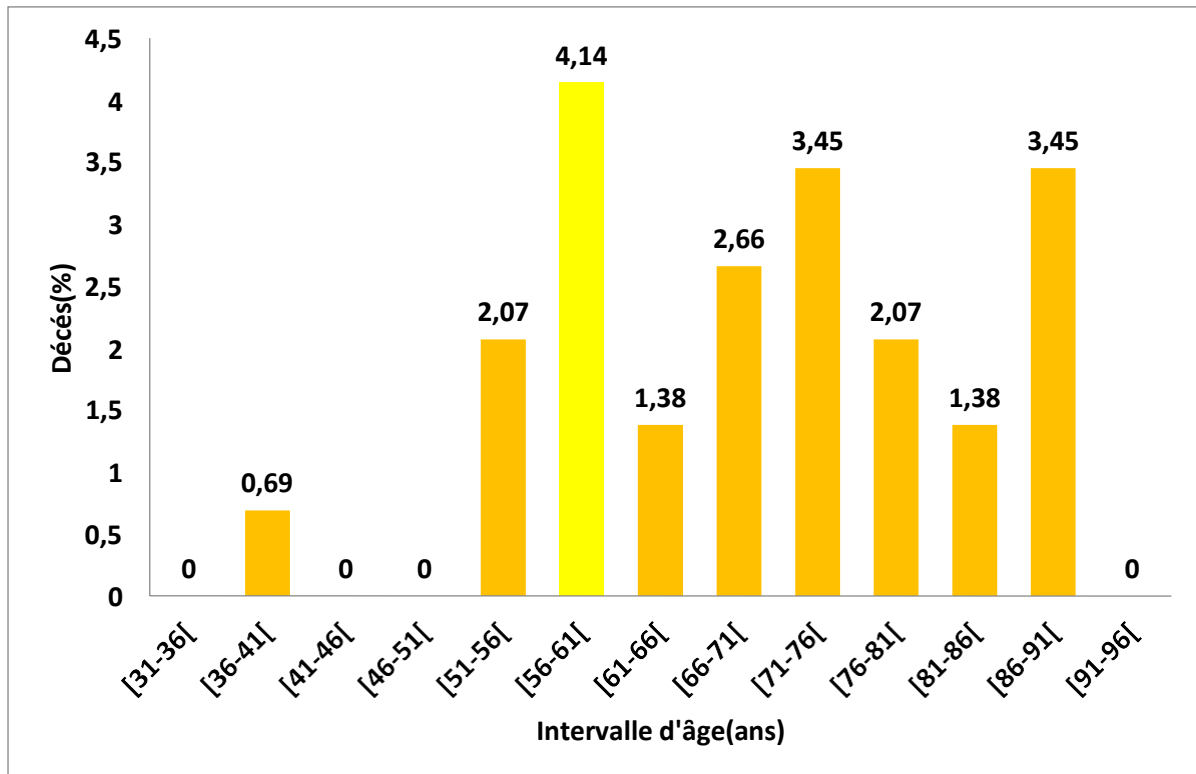


Figure 27: Taux du décès en fonction de l'âge (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

La médiane et la moyenne d'âge des patients décédés sont de 70 ans ( $69 \pm 12418$  ans) respectivement, IQ [60- 78] ans, dont la majorité (67,7%) ont un âge supérieur à 60 ans. Le minimum d'âge est de 40 ans et le maximum est de 90 ans.

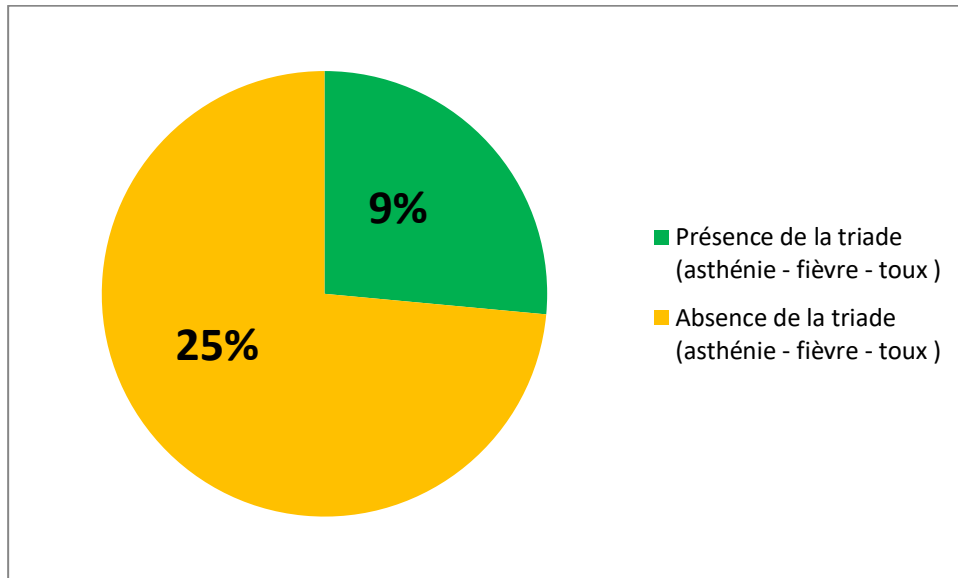
La Prédominance des décès dans la tranche d'âge : [56-61[, 6 cas (4,14%). Aucun décès n'a été constaté dans les tranches d'âge : [31-36[, [41-46[, [46-51[ et [91-96[ ( $p = 0,08$ ).

### II.3.4 Etude comparative entre les paramètres cliniques et la létalité

#### II.3.4.1. Létalité et la triade (asthénie – fièvre – toux)

Un taux de létalité de 9 % a été retrouvé chez 3/33 patients avec la triade (asthénie – fièvre – toux), versus 25% (28/112) chez des patients sans la triade ( $p=0,05$ ).

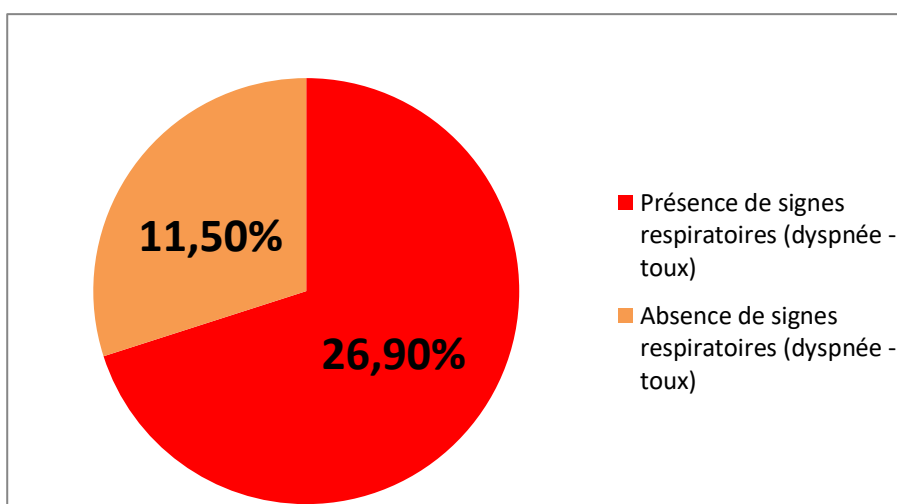
## II. Résultats



**Figure 28:** Représentation graphique des patients décédés en fonction de la présence et de l'absence de la triade (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

### II.3.4.2. Taux de létalité et les signes respiratoires :

Un taux de létalité de 26,9% a été retrouvé chez 25/93 patients avec des signes respiratoires (dyspnée – toux) versus 11,5% (6/52) chez des patients qui ne présentent pas des signes respiratoires ( $p=0,03$ ).

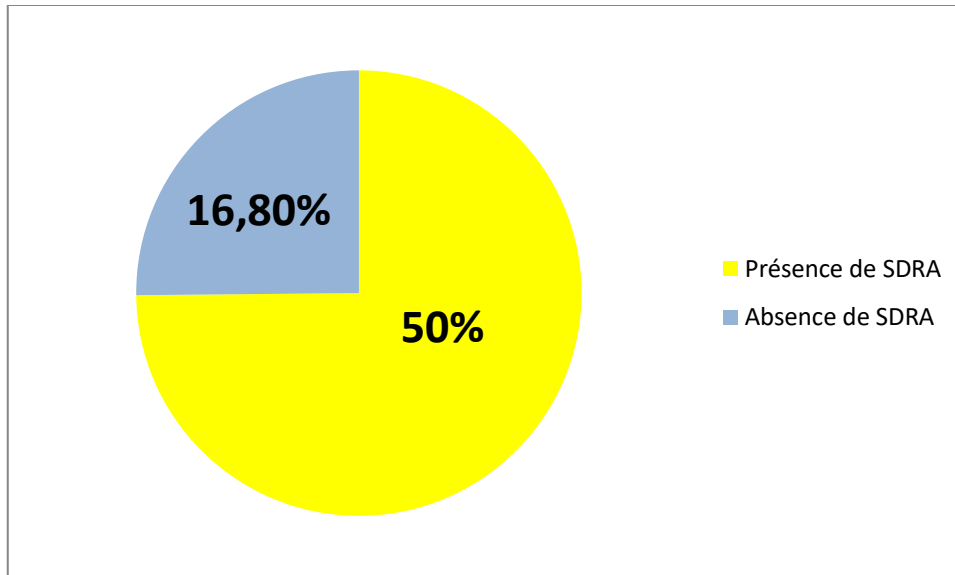


**Figure 29:** Représentation graphique des patients décédés en fonction de la présence et de l'absence des signes respiratoires (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

## II. Résultats

### II.3.4.3. Taux de létalité et le SDRA

Un taux de létalité de 50% a été retrouvé chez 10/20 patients avec SDRA versus 16,8% (21/125) chez des patients qui ne présentent pas SDRA ( $p=0,001$ ).



**Figure 30:** Représentation graphique des patients décédés en fonction de la présence et de l'absence du SDRA (CHU Tizi-Ouzou 2021- 2022)

### II.3.5. Etude comparative : létalité et paramètres hématimétriques

#### II.3.5.1. Taux de létalité et anémie

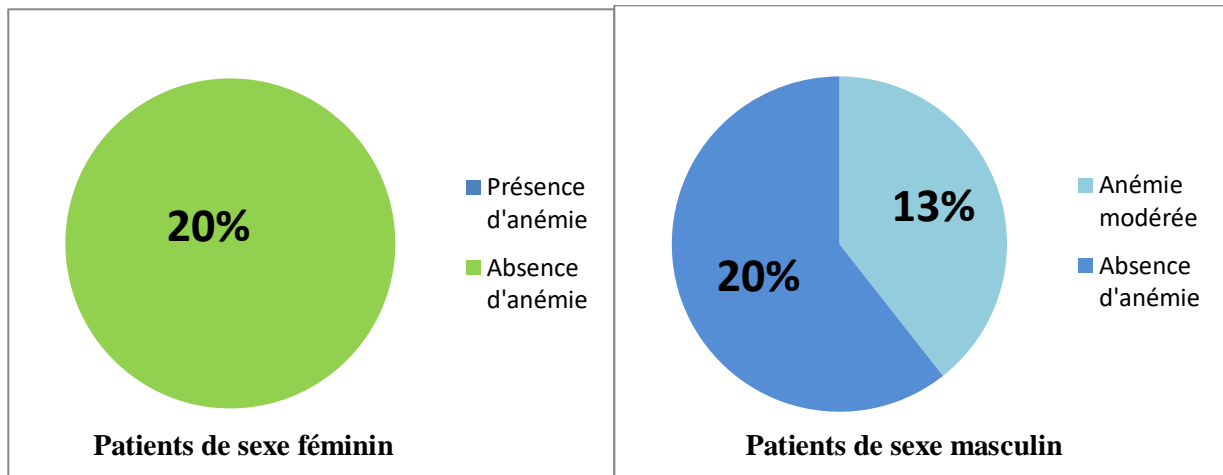
Chez les patients de sexe féminin, un taux de létalité de 0% a été constaté en cas d'anémie sévère et modérée versus 20% (8/39) en absence d'anémie.

Chez les patients de sexe masculin le taux de létalité était de 13% (1/8) en cas d'anémie modérée versus 20% (11/57) en absence d'anémie.

$p=0,13$  ( $t=1,536$ ) ; intervalle de confiance IC 95% : [-1,18687 ; 0,15621]

**Patients de sexe masculin**

**II.Résultats**



**Figure 31:** Représentation graphique des patients décédés de sexe féminin et masculin en fonction de la présence et de l'absence de l'anémie (CHU Tizi-Ouzou 2021-2022)

**II.3.5.2. Létalité et hyperleucocytose**

Un taux de létalité de 26,2% a été retrouvé chez 17 /65 patients avec une hyperleucocytose, versus 17,5% (14/80) chez des patients avec un taux de leucocytes normal.  $p=0,011$ ,  $t=2,7$ ; IC à 95%: [0,98196; 7,16579].

**Tableau IX:** Taux de décès des patients en fonction des leucocytes (CHU Tizi-Ouzou 2022)

Devenir Des patients / Paramètres étudiés	Décès Effectif (%)	Vivants Effectif (%)	Total	<i>p</i>
Hyperleucocytose > 10 G/L	17 (11,7)	48 (33,1)	65 (44,8)	<b>0,011</b>
Taux de leucocytes normale	14 (9,66)	66 (45,5)	80 (55,2)	
<b>Total Effectif (%)</b>	<b>31 (21,4)</b>	<b>114 (78,6)</b>	<b>145 (100)</b>	

## II. Résultats

### II.3.5.3. Létalité et hyperneutrophilie

Un taux de létalité de 21,3% a été observé chez 19/89 patients ayant une polynucléose neutrophile, versus 21,2% (11/52) de létalité chez des patients avec un taux normal de PNN.  $p=0,012$ , ( $t=2,671$ ) ; IC95% : [0,85833 ; 6,32118].

**Tableau X:** Taux de décès des patients en fonction des PNN (CHU Tizi- Ouzou2022)

Devenir Des patients Paramètres Etudiés	Décès Effectif (%)	Vivants Effectif (%)	Total Effectif (%)	<i>p</i>
Hyperneutrophilie > 7G/L	19 (13,1)	70 (48,3)	89 (61,4)	0,012
Taux de PNN normale	11(7,6)	41 (28,3)	52 (35,9)	
Total Effectif (%)	30 (20,7)	111 (76,6)	141 (97,3)	

### II.3.5.4. Létalité et lymphopénie

Un taux de létalité de 23,3% a été observé chez 20/86 patients avec lymphopénie, versus 18,6% (11/59) chez des patients avec un taux normal de lymphocytes.  $p=0,71$  ( $t= -0,37$ ); IC 95% : [-0,48061 – 0,33081].

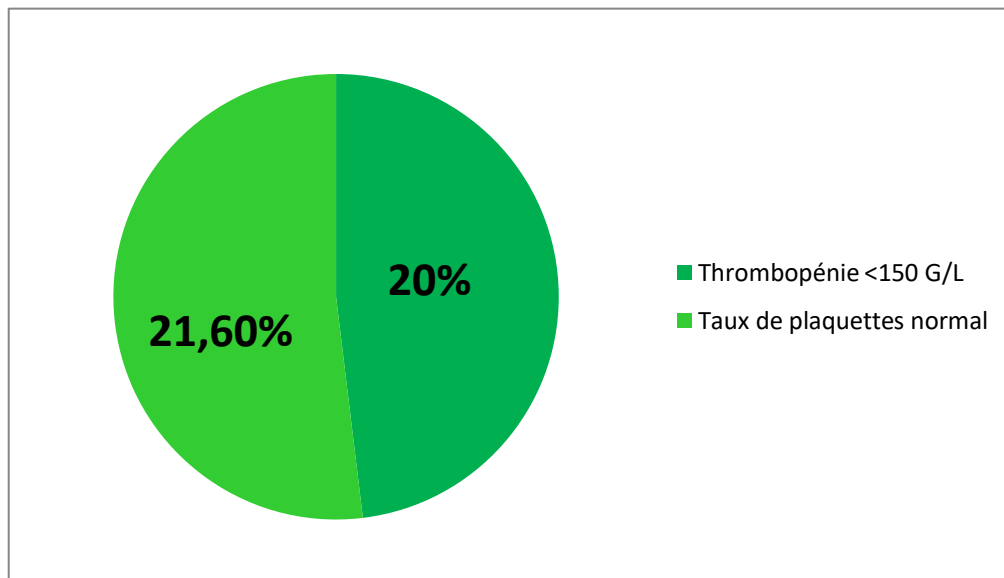
## II. Résultats

**Tableau XI:** Taux de décès des patients en fonction des lymphocytes (CHU Tizi- Ouzou 2022)

Devenir Des patients / Paramètres Etudiés	Décès Effectif (%)	Vivants Effectif (%)	Total Effectif (%)	<i>p</i>
Lymphopénie < 1 G/L	20 (13,8)	66 (45,5)	86 (59,3)	0,71
Taux de lymphocytes Normale	11(7,6)	48 (33,1)	59 (40,7)	
<b>Total Effectif (%)</b>	<b>31 (21,4)</b>	<b>114 (78,6)</b>	<b>145 (100)</b>	

### II.3.5.5. Létalité et thrombopénie

Un taux de létalité de 20% a été retrouvé chez 4/20 patients avec thrombopénie, versus 21,6% (27/125) de décès chez des patients avec un taux normal de plaquettes  $p=0,88$ , ( $t= -0,148$ ) ; IC 95% : [-44,252 –38,168].



**Figure 32:** Taux de décès des patients en fonction des lymphocytes (CHU Tizi- Ouzou 2021-2022)

# Discussion

### III. Discussion

#### III.1. Biais et contraintes de l'étude

Cette étude a été jalonnée par des biais :

- La première concerne la durée limitée de l'étude (**75** jours) d'où l'impossibilité d'apercevoir l'évolution de la pathologie à moyen terme.
- La deuxième limite concerne les données manquantes. Par conséquent, l'exhaustivité du recueil des données, en particulier au moment de l'admission à l'hôpital, n'était pas optimale.
- La troisième limite concerne le caractère monocentrique de l'étude. D'une part, ceci pourrait entraver les perspectives de généralisation des résultats à l'ensemble des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19. D'autre part, les données étaient recueillies chez des patients hospitalisés et décrivaient donc des formes modérées à graves de la pathologie. Selon la littérature, il semble que 80% des patients présentaient des symptômes bénins et donc ne nécessitaient pas une hospitalisation .  
[177]

#### III.2. Discussion des principaux résultats

##### III.2.1. Profil démographique

- ✓ Dans notre série de 145 patients, la médiane d'âge était de 66 ans, et la moyenne était de  $65,59 \pm 14,638$  dont 86,9% avaient un âge supérieur à 50 ans et 63,45% avaient un âge supérieur à 60 ans. La médiane d'âge était supérieure à celle trouvée dans les autres études : 56 ans dans l'étude de Wang et al,[178] 49 ans dans celle de Huang et al,[179] 57 ans dans l'étude de Zhang[180] et  $55,5 \pm 3,1$  ans dans l'étude de Chen et al.[181]
- ✓ Nous avons constaté une prédominance masculine dans notre série (57,9%). Cette prédominance a été retrouvée dans d'autres études avec des proportions variables : Huang et al. (73,0%) [179], Wang et al. (54,3%) [178], Zhang et al (50,7%)[180].

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de patients COVID -19. [171,172,182,183,184] La prédominance masculine observait dans notre étude est intermédiaire avec celles rapportaient dans la littérature.[171, 185]

- ✓ La fréquence d'admission en réanimation dans notre étude (12,42%) était comparable à certaines études de la littérature ; Richardson et al[186] aux USA,

### III. Discussion

Chaolin Huang et al.[187] en Chine et Docherty et al[188] au Royaume-Uni, qui ont rapporté une fréquence de 14,2 %, 32 % et 17 % respectivement.

Les taux d'admission en réanimation les plus élevés étaient observés chez les patients de plus de 65 ans dans des études publiés en France et aux USA .[189 ,190] Ces données se rapprochent de nos résultats, plus de 17/18(94,4%) patients admis en réanimation avaient un âge > 50ans.

Ainsi, on peut dire que les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de comorbidité, faisant d'eux des personnes vulnérables exposées à développer des formes graves de la maladie. Une prédominance du sexe masculin chez ces patients a été constatée (72,2%). Dans l'étude de Giacomo et al[191] en Italie, 82 % des patients étaient de sexe masculin.

#### III.2.2. Profil clinique et radiologique

- ✓ Les comorbidités sont des facteurs de risque possibles d'augmentation de la sévérité du COVID-19. Dans notre étude les pathologies chroniques les plus fréquents étaient le diabète, les maladies cardiovasculaires et maladies respiratoires dont 61,4% avaient au moins une comorbidité.

Dans l'étude Tunisienne,[195] 80% des patients avaient une pathologie chronique, et l'HTA était la comorbidité la plus fréquente (55%). Dans les études similaires [171 ,192 ,193], les principales comorbidités retrouvées dans la population des patients hospitalisés étaient l'HTA (15-55%), le diabète sucré (7,4-30%) et les pathologies vasculaires(2,5-15%).

- ✓ Le COVID -19 se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire faite majoritairement de toux et de dyspnée 64.1%(93).Cependant une sémiologie plus riche a été rapportée dans la littérature.[181]

Dans notre étude environ 1/4 des patients soit (33) 22.8 % ont présenté à l'admission la triade «asthénie-fièvre-toux».

Dans des études similaires , [171,192,193] les signes principaux du COVID -19 associaient une fièvre (88,7-100%), une toux (67,8-85%), des expectorations (23-41,3%) et une dyspnée (18,7-85%) respectivement.

Les signes digestifs rapportés dans la littérature sont représenté essentiellement par : anorexie (84%), [194] diarrhée (3,8-15%),[171,181] nausées/vomissements (4-5%) [181]et

### III. Discussion

Douleur abdominale (25%).[194] Dans notre étude nous avons retrouvé que les signes digestifs peuvent inaugurer le tableau clinique, 9 cas (6,2%) ont présenté des douleurs abdominales suivies de diarrhées.

- ✓ A la TDM thoracique nous avons retrouvé un degré d'atteinte : minime (0,7%) , modérée (11 %), étendue (22 ,8%), sévère (36 ,6%) et critique (7,6%) ce qui rejoint les données de la littérature avec une atteinte minime (11,9%), modérée (39,2%), étendue (29,9%), sévère (14,3%) et critique (2,3%).[176]

Dans notre étude 14/145 (9,33%) patients avaient une SpO<sub>2</sub> >95% et 131/145 (90,34%) patients avaient une SpO<sub>2</sub> ≤ 95%. Contrairement à ce qui a été retrouvé dans l'étude de Ketfi et al [195] en Algérie, sur les facteurs de gravité chez 86 patients algériens hospitalisés pour COVID-19, le groupe 1 avait une SpO<sub>2</sub> > 95% cas soit 59,3% et le groupe 2 avait une SpO<sub>2</sub> ≤ 95% (35 cas) soit 40,7%.

#### III.2.3. Profil hématimétrique

- ✓ Dans notre étude, environ 1/3 des patients soit 33,8% ont présenté une anémie, ces données corrélaient à l'étude de Mouaden et al [196] à Oran (38,2%). Néanmoins le taux de patients anémiques reste variable d'une étude à une autre (51%) [197] et 24,7% [198,199] (valeurs normales du taux d'hémoglobine chez l'homme et chez la femme varient entre 13 et 17,5 g/dl et 12 et 16 g/dl respectivement).[197]

Dans la COVID-19, l'anémie est spécifiquement inflammatoire,[198] expliquant ainsi qu'elle était majoritairement normocytaire dans notre étude (65,3%).

La disparité des pourcentages de l'anémie dans les différentes études [198,199] pourrait être liée à d'autres facteurs de comorbidités tels qu'une insuffisance rénale et un âge très avancé.

- ✓ L'hyperleucocytose était présente chez 44,8 % des patients de notre étude due principalement à une hyperneutrophilie (61,4%). Une méta-analyse avait associé cette hyperleucocytose à des cas sévères de COVID-19 (odds ratio [OR]=2,54), ([IC95%]=1,43 -4,52).[200]

Dans la littérature il a été rapporté que 72 ,1% des patients ont présenté une hyperneutrophilie qui pourrait être due soit à la tempête cytokinique et l'exagération des processus inflammatoires observés au cours de COVID -19 ,[201] soit à une surinfection bactérienne.[202]

### III. Discussion

- ✓ Nous avons retrouvé une lymphopénie chez 86/145 (59,3%) des patients de notre étude. Chez les 20/31 décès (64,5%) avaient une lymphopénie. Une méta-analyse avait trouvé que 35 à 75% des patients ont développé une lymphopénie qui était associée à un nombre très élevé de cas de décès .[203] Cette lymphopénie est associée à une consommation excessive de lymphocytes, un dysfonctionnement du système immunitaire et une hématopoïèse défectueuse.
- ✓ La thrombopénie a été retrouvée chez 13,8% des patients (pour des valeurs normales 150-400G/L) ce qui correspond à l'étude de Chenetal (12%) (valeurs normales 125 -350 G/L) .[197] Contrairement à l'étude de Mouaden et al à Oran [196] un un taux plus élevé 20,6% de patients thrombopénique a été retrouvé.

La thrombopénie est considérée comme un indice très important de la sévérité de la maladie de COVID-19, elle est même utilisée pour calculer les scores pour l'évaluation de l'évolution clinique tels que Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II.[201] Les causes réelles de cette thrombopénie restent non claires, néanmoins plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette thrombopénie, dont les 03 principaux mécanismes sont : premièrement, le virus de COVID-19 pourrait attaquer directement la moelle osseuse entraînant ainsi une réduction de la production plaquettaire.

Deuxièmement, la destruction des plaquettes par le système immunitaire. Enfin, la diminution du taux de plaquettes circulantes pourrait être aussi due à une hyperconsommation des plaquettes au cours de la maladie de COVID-19 suite à l'agrégation plaquettaire avec formation des microthrombi.[204]

Concernant la thrombocytose (taux de plaquettes > 400 G/L) elle était présente chez 8,3% de nos patients. Alors que Chen et al l'avaient trouvée chez seulement 4% des patients.[196] En général, la thrombocytose au cour de la COVID-19 est moins fréquente.[202]

#### III.2.4. Etude de la létalité des patients atteints de la COVID-19 durant la période de l'étude

- ✓ Dans notre étude la médiane d'âge des patients décédés était de 70 ans dont la majorité (67,7%) a un âge supérieur à 60 ans. La tranche d'âge : [56-61] [était la plus touchée (4,4% des décès)( $p=0,08$ ).

### III. Discussion

- ✓ Le taux de létalité était de 21,4% avec une prédominance masculine (67,8%) de décès. Le taux de létalité chez les hommes était de 25% alors que chez les femmes était de 16,4% ( $p=0,2$ ). Dans une analyse de séries de cas de 43 patients à Wuhan, en Chine, [205] a révélé que les cas de COVID-19 chez les hommes étaient plus susceptibles d'être graves que ceux des femmes. L'âge médian de ces patients était de 62 ans et il n' avait pas de différence significative entre les âges des patients masculins et féminins.

Des rapports allemands aussi récents que le 2 septembre 2020 montrent que les patients de sexe masculin représentent une plus grande proportion de patients décédés . Bien que les hommes représentent 49 % du nombre total de cas en Allemagne, ils représentent 55 % du nombre total de décès liés au COVID-19.[206]

Dans l'étude de 44 672 cas de COVID-19 du système chinois d'information sur les maladies infectieuses , menée jusqu'au 11 février 2020, un total de 1 023 décès est survenu . Parmi ces patients, 77,8 % avaient entre 30 et 69 ans. De plus 51,4 % de la population totale de patients étaient des hommes ,63,8 % de la population décédée étaient des hommes . Il a été constaté que le taux de létalité chez les hommes était supérieur à celui des femmes: 2,8% contre 1,7% , respectivement.[207]

- ✓ Dans notre étude 20 (13,8%) patients avaient développé un SDRA dont la moitié 10(50 %) était décédé ; le taux de létalité était de 50% ( $p=0,001$ ), en corrélation avec l'étude de Chaomin et al, [208] sur une cohorte rétrospective de 201 patients atteints de la COVID -19 confirmée admis à l'hôpital Wuhan en Chine entre le 25 décembre 2019 et le 26 janvier 2020. La date finale de suivi était le 13 février 2020. 84 patients (41 ,8 %) ont développé un SDRA , et sur ces 84 patients , 44 (52 ,4 %) sont décédés.
- ✓ 17 (11,7%) patients avec une hyperleucocytose étaient décédés, le taux de létalité était de 26,2% ( $p=0,011$ ). Cette hyperleucocytose est faite majoritairement d'une polynucléose neutrophile 19 (13,1%) patients avec un taux de létalité 21,3% ( $p=0,012$ ).
- ✓ Concernant les lymphocytes 20/31 patients avaient une lymphopénie était décédé ; le taux de létalité était de 23,3% ( $p=0,71$ ). Dans notre étude, la relation entre décès et lymphopénie n'est pas statistiquement significative , ceci peut être du à une taille échantillonnage faible et un manque de suivi, car il est rapporté dans la littérature que le taux de lymphocytes est un moyen efficace et un indicateur fiable pour la classification et le pronostic de la maladie :durant le passage d'une forme bénigne vers une forme

### III. Discussion

grave, le taux de lymphocyte sanguin diminue et reste bas. Une autre étude confirme l'existence d'une corrélation élevée entre le taux des lymphocytes sanguins et la progression de la maladie .Pour les auteurs de cette étude, le lymphocyte est la cellule clé de la pathologie du SARS-CoV-2.[208]

✓ Le taux de létalité que nous avons retrouvé du à la thrombopénie était de20%.

Une méta-analyse de 1779 patients englobant 09 études (08 en chine et 01 à Singapour) avait noté un taux de mortalité très élevé chez les patients présentant une thrombopénie.[210] Cette surmortalité liée à la thrombopénie était bien présente dans plusieurs études. [211,212]

# **Conclusion et perspectives**

## Conclusion et perspectives

La Covid-19 a représenté le défi sanitaire international de l'année 2020, ce coronavirus a causé la pandémie la plus importante depuis la grippe espagnole de 1918.

Notre étude a contribué à connaître la symptomatologie prédominante à l'hospitalisation, le SARS-COV2 est plus susceptible d'infecter les sujets de sexe masculin > 50 ans (50,3%) en particulier avec des facteurs de comorbidités (HTA: 44.8%, diabète sucré 35.2 %). La tomodensitométrie thoracique est un outil important d'aide au diagnostic, les signes radiologiques les plus fréquents (>50%) étaient fait essentiellement d'atteinte sévère 36,6% et d'atteinte étendue 22,8%. Les signes respiratoires sont au premier plan (64% des cas) avec un SDRA 13,8% des cas par aggravation de la pneumonie.

L'étude du profil hématimétrique chez les patients atteints par la Covid-19, qui est notre objectif principal, a été le sujet de plusieurs études qui ont apportés des informations précieuses surtout pour les paramètres comme le taux de leucocytes, lymphocytes, neutrophiles, le taux de plaquettes et les rapports qui en découlent. Ces spécificités permettraient selon plusieurs auteurs de prédire le pronostic, d'évaluer la gravité voir de suivre l'évolution sous traitement.

Les anomalies hématimétriques que nous avons constaté étaient faites de : lymphopénie (59,3%), hyperleucocytose (44,8%), hyperneutrophilie (61,4%), anémie (33,8%), thrombopénie (13,8%). Le taux de létalité était élevé 21,4%, avec une prédominance masculine (25%) versus (16,4%) pour les femmes. Le taux de létalité versus hyperleucocytose ( $p=0,011$ ). La létalité versus hyperneutrophilie ( $p=0,012$ ).

Cependant, concernant le taux de létalité versus anémie 22,4%, lymphopénie (23,3%) et thrombopénie (20%), les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ( $p=0,13$ ,  $p=0,71$ ,  $p=0,88$ ).

Les publications sur la COVID-19, ont montré que les signes biologiques les plus importants car semblant en rapport avec la gravité de la maladie sont;[213]

- Lymphopénie ( $< 1,5G/L$ ) est retrouvée dans 83 % des cas ; une lymphopénie est très souvent présente chez des patients en état critique. La lymphopénie est une caractéristique importante des patients gravement malades, car une invasion ciblée des lymphocytes par

## Conclusion et perspectives

des particules virales du SARS-CoV-2 endommage la composante cytoplasmique du lymphocyte et provoque sa destruction. Il semblerait que la gravité de la lymphopénie reflète la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2;[214]

- Thrombopénie (< 150 G/L) existe dans 36 % des cas;
- Leucopénie (<1,5G/L) retrouvée dans 33 % des cas ; dans la mesure où 50 % des décès résultent d'une surinfection opportuniste ou provenant de bactérioses ou de mycoses sous-jacentes.[215]

Notre étude a permis d'analyser les principales modifications quantitatives hématologiques. Certains paramètres tels que l'hyperleucocytose, polynucléose neutrophile ainsi que la lymphopénie présentent une relation étroite avec l'infection COVID-19 pouvant ainsi contribuer au diagnostic et au pronostic des patients COVID-19 positifs. Ces paramètres pourraient être utilisés dans le monitoring et l'évaluation de l'évolution clinique et biologique des patients surtout dans les pays pauvres ne dispose pas de moyens.

En perspective, il serait souhaitable de réaliser une étude à plus large échelle et multicentriques, pour mieux exploiter ces données hématologiques afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de COVID-19, ceci confèrera plus d'arguments justifiant la généralisation des résultats à l'échelle nationale et contribuera ainsi à l'émission, par nos autorités sanitaires, de recommandations standards. Ces dernières contribueront à une meilleure prise en charge et une prévention de ce nouveau virus émergeant. De même, comme une basse SpO2 au moment du diagnostic suggère une forme sévère du COVID-19.

# **Références bibliographiques**

[1]: Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling Wang, Ph.D., Xinwang Li, M.D., and al. a Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England journal of medicine,2020.

[2]: <https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

[3]: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

[4]: <https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>

[5]: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8)

[6]: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019-ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019-ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2)

[7]: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4)

[8]: Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. Cell Host Microbe 2015;18(4):398–401.

[9]: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2622115-victime-covid-france-profil-age-homme-femme-plus-jeune-celebre-nombre-bilan-cas-deces/>

[10]: Worldometer.Covid-19 coronavirus pandemic.Algérie. Cité : 28 mai2020.

[11]: Xia, J., J. Tong, M. Liu, Y. Shen, and D. Guo, (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection, J Med Virol.92(6): p. 589-594.

[12]: Carlos, W.G., C.S. Dela Cruz, B. Cao, S. Pasnick, and S. Jamil, (2020). Novel Wuhan (2019-nCoV)Coronavirus.

[13]:Lu, C.W., X.F. Liu, and Z.F. Jia. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored: Lancet.2020;395(10224).

[14]: Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, ..... W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, and B. Cao, (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, Lancet. 395(10223): p.497-506.

[15]: Singhal, T., (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), Indian J Pediatr. 87(4): p.281-286.

[16]: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-sdra-une-urgence-vitale\\_142739](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-sdra-une-urgence-vitale_142739)

[17]: Sanyaolu , A., C. Okorie, A. Marinkovic , R. Patidar , K. Younis , P. Desai, Z. Hosein, I. Padda, J. Mangat, and M. Altaf. (2020 Jun 25); Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19: SN ComprClin Med:1-8.

[18]: Ejaz, H., A. Alsrhani, A. Zafar, H. Javed, K. Junaid, A.E. Abdalla, K.O.A. Abosalif, Z. Ahmed, and S. Younas, (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients, J Infect Public Health. 4(20): p.30594-3.

[19]: PlacaisL, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An upto- date review at the heart of the pandemic . Rev Med Interne.2020;41(5):308-18.

[20]: Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. J Infect. 2020 Apr 10;81(1):e28-e32.

[21]: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 JAMA. 2020. Epub2020/05/07.

[22]: Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425-34.

[23]: Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis.2020.

[24]: Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV - 2 infection diagnosis . J Med Virol. 2020 Feb 27;10.1002/jmv.25727.

[25]: Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department : The first retrospective Tunisian case series. Tunis Med.2020;98(4):261-5.

[26]: Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med.2020;382(18):1708-20.

[27]: Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z et al. The Clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. Invest Radiol.2020;55(6):327-31.

[28]: 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.2020.

[29]: Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet.2020;395(10229):1054-62.

[30]: « Coronavirus : du premier cas détecté de Covid-19 au déconfinement, la chronologie d'une crise mondiale », lemonde.fr.

- [31]: « Aéroports fermés, mesures de confinement... le monde s'organise face à la pandémie », le Monde, 12 mars2020.
- [32]: Oxford Coronavirus Government Response Tracker , Our World in Data. <https://graphics.reuters.com>
- [33]: Chronologie de l'action de OMS face à la COVID-19. <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
- [34]: Maude Faucher et Ariane Chevrier. Design par Cédric Gagnon. Design et développement par Antoine Béland et Jean-Philippe Corbeil. [https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03\\_covid19-carte-dynamique/index.html](https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html)
- [35]: « Covid-19 en Algérie : nouveaux records de contaminations et de décès » , sur *tssa-algerie.com*, 28 juillet2021.
- [36]: Pandémie de Covid-19 En Algérie/ Historique. [https://Covid-19\\_en\\_Alg%C3%A9rie](https://Covid-19_en_Alg%C3%A9rie)
- [37]: « Coronavirus : l'Algérie réfléchit au confinement ». Le Parisien, 19 mars2020
- [38]: L'annexe de Constantine de l'Institut Pasteur entre en service ».TSA, 25 mars2020
- [39]: « Coronavirus en Algérie : Lancement du laboratoire de dépistage de Tizi Ouzou »,TSA Algérie, 2 avril2020.
- [40]: « Covid-19 : Six universités se consacrent au dépistage » sur *Algérie Eco*, 6 avril2020.
- [41]: Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*2020.
- [42]: Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARSCoV-2. *Gene Rep*2020;19:100682.
- [43]: Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*2020.
- [44]: Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARSCoV-2. *Gene Rep*2020;19:100682.
- [45]: Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020 ;133(9):1015–24.
- [46]: Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*2020;579:259–65
- [47]: Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*2020;579(7798):270–3.
- [48]: de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*2016;14:523–34.
- [49]: Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS

- [50]: Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*2020.
- [51]: Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. CryoEM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*2020;367:1260–3.
- [52]: 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*2020.
- [53]: Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-Related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*2020.
- [54]: Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*2020;382(8):727-33.
- [55]: van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020;83: 104351.
- [56]: Tiwari M, Mishra D. Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design. *J Clin Virol* 2020;128:104441.
- [57]: Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *bioRxiv*2020.
- [58]: Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*2020;369(6506):1014-8.
- [59]: Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. *bioRxiv* 2020.
- [60]: Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*2020.
- [61]: Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*2020.
- [62]: Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270
- [63]: Blanco -Melo D, Nilsson -Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181(5):1036-45e9.
- [64]: Sariol A, Perlman S. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. *Immunity*2020;53(2):248-63.

- [65]: Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*2020;181(5):1016-35.e19.
- [66]: Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*2020;24(1):422.
- [67]: Vieira C, Nery L, Martins L, Jabour L, Dias R, Simões ESAC. Downregulation of membrane-bound angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor has a pivotal role in COVID-19 immunopathology. *Curr Drug Targets*2020.
- [68]: Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020;130(5):2202- 5.
- [69]: Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 2007;361:18–26.
- [70]: Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*2006;80:5927–40.
- [71]: Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol*2017:91.
- [72]: Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, et al. Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol*2011;12:137–4382
- [73]: Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol*2019;4:914–24.
- [74]: Devaraj SG, Wang N, Chen Z, Chen Z, Tseng M, Barretto N, et al. Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*2007;282:32208–21.
- [75]: Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y, et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell* 2013;4: 951–61
- [76]: Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol*2009;83:6689–705.
- [77]: Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, Dinno KH, Leist SR, Yount BL, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 16 is necessary for interferon resistance and viral pathogenesis. *mSphere*2017;2(6):e00317–46.
- [78]: Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, SanchezAparicio MT, García-Sastre A, et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF-B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog*2018;14:e1006838.

- [79]: Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol*2020.
- [80]: Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol*2020.
- [81]: Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:2696–701.83
- [82]: Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus –infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*2020;323:1061–9.
- [83]: Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*2020;395:497–506.
- [84]: Blanco -Melo D, Nilsson -Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020; S 0092-8674(20).
- [85]: Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.(2020). Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *SSRN Electronic Journal*.10.2139/ssrn.3551623.
- [86]: Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*2020;382(18):1708–20
- [87]: Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*2020.
- [88]: Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*2020.
- [89]: Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*2020;17(5):533–5.
- [90]: Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother*2016;12(9):2351-6.
- [91]: To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74.
- [92]: Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID 19). *Clin Infect Dis* 2020;71(15):778- 85.
- [93]: Perera RA, Mok CK, Tsang OT, Lv H, Ko RL, Wu NC, et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Euro Surveill* 2020;25(16):2000421.

- [94]: Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clin Chim Acta*2020;507:164-6.
- [95]: Dahlke C, Heidepriem J, Kobbe R, Santer R, Koch T, Fathi A, et al. Distinct early IgA profile may determine severity of COVID-19 symptoms : an immunological case series [ preprint]. *medRxiv*2020.
- [96]: Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claer L, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.
- [97]: Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen TH, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* 2020;26(7): 1033-6.
- [98]: Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193 -amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem* 2004;279(5):3197-201.
- [99]: Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptorbinding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus : implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020;17(6):613- 20.
- [100]: Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARSCoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors, *medRxiv* 2020.
- [101]: Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19,*medRxiv*2020.
- [102]: Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(11):1085-7.
- [103]: Röltgen K, Wirz OF, Stevens BA, Powell AE, Hogan CA, Najeeb J, et al. SARS-CoV-2 antibody responses correlate with resolution of RNAemia but are short -lived in patients with mild illness , *medRxiv*2020.
- [104]: Finlay BB, McFadden G.vented,. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Nat Rev Nephrol*2020,124:767–82.
- [105]: Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*2020;12:372.
- [106]: Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer*2016;2:16037.
- [107]: Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE 2, the putative receptor of 2019 -nCov : a Mendelian randomization analysis. *medRxiv*2020.

- [108]: SARS-CoV-2 related proteins - The Human Protein Atlas.  
<https://www.proteinatlas.org/humanproteome/sars-cov-2.2020>.
- [109]: Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *bioRxiv*2020.
- [110]: Placais 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 Med Interne* 2020;41(5):308–18.
- [111]: Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID -19: a prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*2020.
- [112]: van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*2020;382(16):1564–7.
- [113]: Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*2020.
- [114]: Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*2020.
- [115]: Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*2020:e203786.
- [116 ]: Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS -CoV-2 in Zhejiang province , China, January -March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.
- [117]: Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*2020.
- [118]: Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*2020.
- [119]: Camilla Rothe, Mirjam Schunk, Peter Sothmann et Gisela Bretzel, «*Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany* », *New England Journal of Medicine*, *NEJM*2020.
- [120]: Lirong Zou, Feng Ruan, Mingxing Huang et Lijun Liang, «*SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients*», *New England Journal of Medicine*. *NEJM* 2020.
- [121]: Tsang TK, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Influenza A virus shedding and infectivity in households. *J Infect Dis*2015;212:1420-1428.
- [122]: Jsm Peiris, Cm Chu, Vcc Cheng et Ks Chan, «*Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus -associated SARS pneumonia : a prospective study* », *The Lancet*, vol.361, n°9371, mai 2003, p.1767–1772.

[123]: « *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Prevention & Treatment* », sur *Centers for Disease Control and Prevention*, 20 mars 2020.

[124]: Covid-19: Asymptomatic cases may not be infectious, Wuhan study indicates , *bmj*.371, 2020.

[125]: Stephen A. Lauer, Kyra H. Grantz, Qifang Bi et Forrest K. Jones, « *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID -19 ) From Publicly Reported Confirmed Cases : Estimation and Application* », *Annals of Internal Medicine*, 10 mars 2020.

[126]: Céline Deluzarche .Coronavirus chinois : la période d'incubation pourrait atteindre 24 jours , *futura-sciences*, 11 février 2020.

[127]: Haut Conseil de la santé publique ; Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrap>

[128]: McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) UpToDate Ed Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/>

[129]: Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong,....., Xinxin Zhang, Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 2020.

[130]: Francois -Xavier Lescure , Lila Bouadma Duc Nguyen ,(.....) Jean-Christophe Lucet, France Mentre, Xavier Duval, Diane Descamps, Denis Malvy, Jean-François Timsit, Bruno Lina , Sylvie van-der-Werf, Yazdan Yazdanpanah. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet*, 2020.

[131] : Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus –Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11): 1061– 1069

[132]: Krüttgen A, *et al.* Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol*. 2020;104394.

[133]: Scohy A., *et al.* Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020;104455.

[134]: [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse)

[135] : Hu Z, Song C, Xu C et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711.

[136]: Édouard Desvaux, Jean-François Faucher. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue francophone des laboratoires*. N° 526 novembre 2020.

[137]: Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus Sars- CoV-2 : recommandations sur l'usage des anti-infectieux. [www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisr](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisr)

[138]: Haut Conseil de la santé publique. Le point sur le coronavirus. [www.hcsp.fr/](http://www.hcsp.fr/)

[139]: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. <https://ansm.sante.fr/Sinformer/>.

[140]: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé . Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. [www.ansm.sante.fr/Sinformer](http://www.ansm.sante.fr/Sinformer).

[141]: [http://www.arcothova.com/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-2-avril\\_V1-final.pdf](http://www.arcothova.com/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-2-avril_V1-final.pdf).

[142]: Vincent MJ , Bergeron E , Benjannet S , et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread . *Virology* 2005 ; 2 :69.

[143]: Gautret P , Lagier JC , Parola P , et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial . *Int J Antimicrob Agents* 2020 ;105949.

[144]: Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.

[145]: Choy K-T, Wong A-Y-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786.

[146]: Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–99.

[147]: Wang Y , Zhou F , Zhang D , et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial . *Trials* 2020 ; 21 ( 1 ) :422

[148]: Rosenberg ES , Dufort EM , Udo T , et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State . *JAMA* 2020 ; 323 ( 24 ) : 2493 – 502.

[149]: Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (Coalition II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020. PIIS 0140- 6736(20).

[150]: Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R155.

- [151]: Namiuchi S, Kumagai S, Imura H, Sugimoto T, Hattori T, Hirata F. Quinacrine inhibits the primary but not secondary proliferative response of human cytotoxic T cells to allogeneic non-T cell antigens. *J Immunol* 1984;132(3):1456–61.
- [152]: Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, Kato RM, Premack BA, Rawlings DJ. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood* 2000;95:3460–6.
- [153]: Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Polack B, Ambroise-Thomas P. Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J Infect Dis* 1991;164:830.
- [154]: Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in Polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis* 1981;40:605–8.
- [155]: Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- $\kappa$ B through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794–803.
- [156]: Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23(1):99.
- [157]: Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD004477.
- [158]: Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; e200994.
- [159]: Recovery. Randomised evaluation of COVID-19 therapy. [www.recoverytrial.com](http://www.recoverytrial.com).
- [160]: Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Larroche C, Guillemin L, Kaveri SV, et al. Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. *Presse Med* 2004;33(17):1183–94.
- [161]: Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-2: a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:226–36.
- [162]: Wang Q, Wong G, Lu G, Yan J, Gao GF. MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics. *Antiviral Res* 2016;133:165–77.
- [163]: Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260–3.
- [164]: Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:298.
- [165]: Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1562.

- [166]: Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-specific memory CD 8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014;88:11034–44.
- [167]: Arya, R. et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J. Mol. Biol.* 433, 166725 (2020).
- [168]: Haut Conseil de la santé publique Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID19. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine>
- [169]: McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) UpToDate Ed Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>
- [170]: Instruction n°6 du 06 Avril 2020 relative au traitement spécifique des cas Covid-19
- [171]: Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department : The first retrospective Tunisian cases series. *Tunis Med.* 2020;98(4):261–5.
- [172]: 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.* 2020 Mar 13;:e200994.
- [173]: Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020.10;81(1): e28– e32.
- [174]: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020.
- [175]: Swaanenburg JCJM, Rutten WPF, Holdrinet ACJM, Van Strik R. The determination of reference values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. *Am J Clin Pathol* 1987; 88 : 182-91.
- [176]: Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. Les caractéristiques cliniques et de tomodensitométrie thoracique associées à la pneumonie COVID-19 grave et critique. *Investir Radiol.* 2020 ; 55(6):327–31.
- [177]: Wu Z, McGoogan JM. Caractéristiques et enseignements importants de l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en Chine: résumé d'un rapport de 72314 cas du Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies. *JAMA.* 2020;323(13):1239–42.
- [178]: Wang, D., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, and Z. Peng, (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, *JAMA.* **323**(11): p.1061-9.
- [179]: Huang, C., Y. Wang, X. .... and B. Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 2020. **395**(10223):p.497-506.
- [180]: Zhang, J. J., X. Dong, Y. Y. Cao, Y. D. Yuan, Y. B. Yang, Y. Q. Yan, C. A. Akdis, and Y. D. Gao, (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy.* **75**(7):p.1730-1741.

[181]: Chen,N.,M.Zhou,X.Dong,J.Qu,F.Gong,Y.Han,Y.Qiu,J.Wang,Y.Liu,Y.Wei,J.a. Xia,T.Yu, X. Zhang, andL. Zhang.Epidemiologicalandclinicalcharacteristicsof99casesof 2019novelcoronaviruspneumoniainWuhan,China:a descriptive study,The Lancet.2020,**395**( 10223): p.507-513.

[182]: Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, le nourrisson et la femme enceinte. Un bilan actualisé au cœur de la pandémie. Rev Med Interne. 2020 ; 41 (5):308–18.

[183]: Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine. N Engl J Méd. 2020 ; 382 (18):1708– 20.

[184]: ZhouF, YuT,Du R,FanG, LiuY,Liu Z,etal. Évolution clinique et facteurs de risque de mortalité des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 à Wuhan, en Chine : une étude de cohorte rétrospective.Lancette.2020;395(10229):1054–62.

[185]: Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Caractéristiques de base et résultats de 1591 patients infectés par le SRAS-CoV-2 admis dans les unités de soins intensifs de la région de Lombardie, en Italie. JAMA. 2020 ; 323 (16): 1574–81.

[186]: S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan.Clinical Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among Patients With COVID-19 Hospitalized in the NYC Area JAMA, 323(20 ) (2020), pp. 67-75.

[187]: C. Huang, Y. Wang, X. Li. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.Lancet, 395 (2020), pp.497-506

[188]: AB Docherty, EM Harrison, CA Green. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol;2020.

[189]: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-mars-2020>

[190]: <https://www.statista.com/statistics/1105420/covid-icu-admission-rates-us-by-age-group/>

[191]: G. Grasselli et al., Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy JAMA, 323 (16) (2020), pp.1574-1581.

[192]: Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine. N Engl J Méd. 2020 ; 382(18):1708–20.

[193]: ZhouF, YuT,Du R,FanG, LiuY,Liu Z,etal.Évolutioncliniquet facteursderisque de mortalité des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 à Wuhan, en Chine : une étude de cohorte rétrospective.Lancet.2020 ;395(10229):1054–62.

[194]: Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Manifestations gastro-intestinales et hépatiques du COVID-19. J Clin Exp Hepatol. 2020 ; 10(3):263–5.

- [195]: Facteurs de gravité chez les patients Algériens hospitalisés pour COVID-19  
Ketfi A ,Touahri R ,Chabati O ,Chemali S ,Mahjoub M ,Gharnaout M ,Djenouhat K ,Sélatni F ,Ben Saad H. La Tunisie Médicale , 01 Jan 2021 , 99(7):734-743.
- [196]: MOUEDEN Amine Mohamed , BENLALDJ Driss, MESSAOUDI Réda, SEGHIER Fatima. Profil hématologique des patients atteints de COVID-19 au niveau du CHU d'Oran en Algérie. Algerian journal of health sciences. Volume. 03 Num. 02 (2021) 22–29.
- [197]: Chen, N., M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, ... and L. Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet*. 2020, **395**(10223):p.507-513.
- [198]: Bellmann-Weiler, R., L. Lanser, R. Barket, ... and G. Weiss, (2020). Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID -19 Infection, *J Clin Med*. **9**(8).
- [199]: Taneri, P.E., S.A. Gómez -Ochoa ,E. Llanaj W.... and T. Muka, (2020). Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Epidemiol*. **20**:p.1- 11.
- [200]: Lippi , G. and M. Plebani , (2020 ). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks, *Clin Chem Lab Med*. **58**(7):p. 1063-1069.
- [201]: Qin, C., L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, et al. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, *Clin Infect Dis*. **71**(15):p.762- 768.
- [202]: Frater, J.L., G. Zini, G. d'Onofrio, and H.J. Rogers, (2020). COVID-19 and the clinical hematology laboratory, *Int J Lab Hematol*. **1**:p.11-18.
- [203]: Lippi, G. and M. Plebani. (2020) .Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection: *Clin Chem Lab Med*; **58**(7):1131-1134. doi:10.1515/cclm-2020-0198.
- [204]: Xu, P., Q. Zhou, and J. Xu, (2020). Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients, *Ann Hematol*. **99**(6): p.1205-1208.
- [205]: Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK (2020 ) Différences entre les sexes chez les patients atteints de COVID -19 : focus sur la gravité et la mortalité. *Front Santé Publique* **8**:152
- [206]: Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL (2020) Impact du sexe et du genre sur les résultats de la COVID -19 en Europe . *Biol Sex Différence* **11**:29 ( COVID-19 daily situation report of the Robert Koch Institute; 2020).
- [207]: Yu C, Lei Q, Li W, et al. Clinical Characteristics , Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality risk: A retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med* 2020; **59**:168– 75.

[208]: Chaomin Wu ,MD, Xiaoyan Chen,MD,[...],and Yuanlin Song. RiskFactors Associated WithAcuteRespiratoryDistressSyndromeandDeathinPatientsWithCoronavirusDisease2019 PneumoniainWuhan,China.JAMAInternMed.2020Jul;180(7):1–11.

[209]: Li Tan, Qi Wang, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study Hongming Miao medRxiv,2020.

[210]: Lippi, G., M. Plebani, and B.M. Henry. Thrombocytopenia is associatedwith severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis, ClinChimActa. **506**:p.145-148.

[211]: Liu, Y., W. Sun, Y. Guo, L. Chen, L. Zhang, S. Zhao, D. Long, and L. Yu, (2020). Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study, Platelets. **31**(4): p.490-496.

[212]: Yang,X.,Q. Yang, Y. Wang, Y. Wu, J. Xu, Y. Yu, and Y. Shang. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19, J Thromb Haemost. 2020, **18**(6 ): p. 1469-1472.

[213]: Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu et Wen-hua Liang, « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China », N Engl J Med, 2020.

[214]: Jiang Gu, Encong Gong , Bo Zhang et Jie Zheng , « Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS », Journal of Experimental Medicine, vol. 202, no 3, 2005, p. 415–424.

[215]: Chu H., Zhou J., Wong B. H. et al., « Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. », The Journal of Infectious Diseases, n° 213, 2016, p. 904-91.

[216]: Xavier Troussard, Sylviane Vol, Edouard Cornet, ..., Joël Corberand. Étude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. Ann Biol Clin 2014; 72 (5) : 561-81.

# **Annexes**



## Annexes

### Volet biologique

Données Hématimétriques des patients

Paramètre biologique	Résultats
Groupe sanguin ABO RhD	
Hémoglobine (g/dl)	
Leucocytes (103/mm <sup>3</sup> )	
Plaquettes (103/mm <sup>3</sup> )	

### Formule leucocytaire

PNN (103/mm<sup>3</sup>)  
: PNN : %  
  
PNE (103/mm<sup>3</sup>)  
: PNE : %  
  
PNB (103/mm<sup>3</sup>) :  
PNB : %  
Lymphocytes (103/mm<sup>3</sup>) :  
Lymphocytes : %  
Monocytes (103/mm<sup>3</sup>) :  
Monocytes : %

### Les variations des paramètres de la N.F.S

OUI

NON

Anémie :  
Hyperleucocytose :  
Leucopénie :  
Thrombopénie :  
Thrombocytose :  
Polyglobulie :  
Polynucléose neutrophile:  
Hyper éosinophilie :  
Monocytose :  
Monocytopénie :  
Basocytémie :  
Lymphopénie :

## Annexe 2 : Valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte en fonction de l'âge et de sexe selon X.Troussard et al [216]

	Hommes (années)	Min-max	Femmes (années)	Min-max
Hématocrite (%)	16-69	39,2-48,6	16-44	34,4-43,9
			45-54	34,7-44,6
			55-69	35,9-44,6
Hémoglobine (g/L)	16-69	134-167	16-49	115-149
			50-54	118-151
			55-69	121-150
Hématies (T/L)	16-29	4,53-5,79	16-29	4,01-5,19
	30-59	4,38-5,65	30-49	3,93-5,09
	60-69	4,28-5,57	50-69	3,99-5,12
VGM (fL)	16-19	78,0-91,9	16-19	75,7-92,7
	20-39	79,6-94,0	20-29	74,7-94,2
	40-49	81,0-94,9	30-39	77,9-95,3
	50-59	82,2-96,3	40-69	79,9-95,6
	60-69	82,1-97,0		
TGMH (pg/cellule)	16-19	26,3-32,1	16-29	24,4-32,1
	20-69	27,3-32,8	30-69	26,4-32,6
CCMH (g/L)	16-69	324-363	16-69	319-358
Leucocytes (G/L)	16-49	4,09-11,00	16-44	4,02-11,42
	50-59	4,06-10,46	45-49	4,01-11,02
	60-69	4,05-9,92	50-54	3,78-9,70
			55-69	3,78-9,42
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	16-49	1,780-6,946	16-44	1,750-7,500
	50-59	1,915-6,634	45-49	1,812-7,154
	60-69	1,847-6,138	50-54	1,720-6,299
			55-69	1,692-5,839
Polynucléaires éosinophiles (G/L)	16-19	0,046-0,630	16-19	0,040-0,576
	20-29	0,048-0,593	20-49	0,041-0,549
	30-59	0,046-0,547	50-69	0,044-0,474
	60-69	0,052-0,576		
Polynucléaires basophiles (G/L)	16-39	0,000-0,097	16-19	0,000-0,081
	40-69	0,000-0,091	20-69	0,000-0,085
Lymphocytes (G/L)	16-39	1,340-3,919	16-29	1,370-3,966
	40-69	1,241-3,617	30-69	1,240-3,561
Monocytes (G/L)	16-39	0,228-0,773	16-29	0,201-0,714
	40-69	0,233-0,725	30-49	0,205-0,663
			50-69	0,192-0,608
Plaquettes (G/L)	16-59	172-398	16-54	185-445
	60-69	161-393	55-69	187-420

### Annexe 3 : valeurs seuils de l'hémogramme en fonction de l'âge et de sexe selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [175]

Tableau. Valeurs seuils de l'hémogramme (établies selon un accord professionnel fort). Ne sont indiquées ici que les valeurs ayant une signification clinique.

Anémie	homme	Hb < 13 g/dL
	femme	Hb < 12 g/dL
	femme enceinte	Hb < 11 g/dL
	à la naissance	Hb < 13,5 g/dL
	de la naissance à 6 ans	Hb < 11 g/dL
	de 6 ans à 14 ans	Hb < 12 g/dL
Microcytose	adulte	VGM < 82 $\mu^3$
	avant 2 ans	VGM < 70 $\mu^3$
	de 2 à 6 ans	VGM < 73 $\mu^3$
	de 6 à 14 ans	VGM < 80 $\mu^3$
Macrocytose		VGM > 98 $\mu^3$
Hypochromie		CCMH < 32 %
Polyglobulie	homme	Hb > 17 g/dL (+ Ht > 50 %)
	femme	Hb > 16 g/dL (+ Ht > 45 %)
Réticulocytopenie*		Réticulocytes < 20 000 x 10 <sup>6</sup> /L
Hyperréticulocytose*		Réticulocytes > 120 000 x 10 <sup>6</sup> /L

\* Une numération des réticulocytes ne peut s'apprécier que de façon fonctionnelle, en tenant compte du taux d'hémoglobine.

Leucocytes\*\* : tenir compte des chiffres absolus et non des pourcentages

Neutropénie	< 1 500 x 10 <sup>6</sup> /L
Polynucléose neutrophile	> 7 000 x 10 <sup>6</sup> /L
Éosinophilie	> 400 x 10 <sup>6</sup> /L
Basocytose	> 100 x 10 <sup>6</sup> /L
Lymphopénie	< 1 500 x 10 <sup>6</sup> /L
Lymphocytose	> 4 000 x 10 <sup>6</sup> /L
Monocytopenie	< 200 x 10 <sup>6</sup> /L
Monocytose	> 800 x 10 <sup>6</sup> /L

\*\* La signification d'une leucopénie ou d'une hyperleucocytose globale n'est médicalement pas claire. En pratique, il faut analyser les variations des différents types de leucocytes et pas celles de la leucocytose totale.

Plaquettes

Thrombopénie	< 150 000 x 10 <sup>6</sup> /L
Thrombocytose	> 400 000 x 10 <sup>6</sup> /L

# Résumé

## Abstract

### Résumé :

**Introduction :** En décembre 2019, une pneumonie associée au nouveau coronavirus 2019 est apparue en Chine. Notre objectif principal était de clarifier davantage les caractéristiques hématimétriques de la pneumonie à COVID-19. **Patients et Méthodes :** Dans cette étude rétrospective, monocentrique à visé descriptif et analytique. Nous avons inclus tous les cas confirmés de 2019-nCoV au service de pneumologie phtysiologie du CHU Tizi Ouzou du 15 mars 2021 au 30 mai 2022. **Résultats:** Nous avons colligé 145 patients atteints d'infection à COVID-19. L'âge moyen était de  $65,59 \pm 14,638$  ans, dont 84 (57,9%) hommes [ $> 50$  ans (50,3%)], 61 (42,1%) femmes. 89 (61,4 %) patients avaient des maladies chroniques. Prédominance des manifestations cliniques telles que les signes respiratoires : dyspnée et toux (64,1%). 20 (13,8%) patients ont développé un SDRA parmi eux, 10 (50%) se sont aggravés et sont décédés d'une défaillance multi-viscérale. Les bilans hématologiques ont révélé une anémie chez 33,8. Une hyperleucocytose (44,8 %), une lymphopénie (59,3 %), une polynucléose neutrophile (61,4%), une thrombopénie (13,8 %), thrombocytose (8,3%) , et une basocytémie (2,8%). Taux de létalité global 21,4%, chez les hommes 25% versus 16,4% chez les femmes. Le taux de létalité versus signes cliniques : triade « asthénie-fièvre-toux » (9%) (P=0,05), signes respiratoires (26,9%) (P=0,03), SDRA (50%) (P=0,01). Selon les paramètres hématimétriques : l'hyperleucocytose (26,2%) (P=0,01), l'hyperneutrophilie (61,4% (p=0,012)). **Conclusion:** La connaissance des profils épidémiologique, clinique et hématologique des formes réduites et sévères du COVID-19 contribuait au diagnostic et au pronostic des patients. **Mots clés :** COVID-19, SARS-COV-2, SDRA, Pneumonie sévère, Létalité et COVID-19, Lymphopénie et COVID-19, Variations hématologiques et COVID-19.

### Summary:

**Introduction :** In December 2019, pneumonia associated with 2019 novel coronavirus emerged in China. Our main objective was to further clarify the hematimetric characteristics of COVID-19 pneumonia. **Patients and Methods:** In this retrospective, single-center study with a descriptive and analytical aim. We included all confirmed cases of 2019 -nCoV in the pneumology and phtysiologie department of CHU Tizi Ouzou from March 15, 2021 to May 30, 2022. **Results:** We collected 145 patients with COVID-19 infection. The mean age was  $65.59 \pm 14.638$  years, including 84 (57.9%) men [ $> 50$  years (50.3%)], 61 (42.1%) women. 89 (61.4%) patients had chronic diseases (diabetes mellitus, cardiovascular diseases and chronic respiratory pathology). Predominance of clinical manifestations such as respiratory signs: dyspnea and cough (64.1%). 20 (13.8%) patients developed ARDS among them, 10 (50%) worsened and died from multi-organ failure. Blood tests revealed anemia in 33.8. Leukocytosis (44.8%), lymphopenia (59.3%), neutrophilic polynucleosis (61.4%), thrombocytopenia (13.8%), thrombocytosis (8.3%), basocyaemia (2.8%). Overall fatality rate 21.4%, in men 25% versus 16.4% in women. Lethality rate versus clinical signs: "asthenia-fever-cough" triad (9%) (P=0.05), respiratory signs (26.9%) (P=0.03), ARDS (50%) (P=0.01). According to the hematimetric parameters : hyperleukocytosis (26.2%) (P=0.01), hyperneutrophilia (61.4% (p=0.012)). **Conclusion:** Knowledge of the epidemiological, clinical and hematological profiles of the reduced and severe forms of COVID-19 contributed to the diagnosis and prognosis of patients. **Keywords :** COVID -19, SARS -COV -2, ARDS, Severe pneumonia , Lethality and COVID -19, Lymphopenia and COVID -19, Hematological variations and COVID-19.