

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche scientifique**  
**Université Amar Telidji de Laghouat**  
**Faculté de Médecine**



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

*Embolie pulmonaire aigue chez les patients hospitalisés pour Covid-19 à l'EPH de Laghouat*

**Préparé par :**

GOURIDA MERIEM

**Encadré par :**

Dr. BENZIANE BRAHIM

**Président :** Dr. Bendaoud Imane

**Examineur :** Dr. Bensakhria Lamia

**Année universitaire : 2022/2023**

## **Remerciements**

*En préambule à rapport de projet de fins d'études je remercie ALLAH qui m'a aidé, et m'a donné de la patience, et le courage durant ces années d'étude. Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui ont m'apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce projet ainsi qu'à la réussite de cette année universitaire.*

*A mon maître et encadrant de thèse Docteur **Benziane Brahim***

*C'est un privilège et un honneur pour moi de vous avoir comme encadrent afin de mener ce travail de fin d'étude.*

*Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail malgré vos nombreuses obligations.*

*Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites, et un exemple dans l'exercice de la profession.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.*

*- Je tiens aussi à remercier tous les membres du jury, pour l'honneur qu'ils m'ont Fait en acceptant d'évaluer ce travail et de participer à la soutenance.*

*- L'ensemble des enseignants qui nous ont transmis l'information.*

*-Tous mes chers amis et collègues de la faculté de médecine de Laghouat*

*-Merci aussi à tout le personnel de l'EPH de Laghouat, professeurs, maîtres assistants, assistants, résidents. Médecins généralistes, sage femmes, infirmiers.....*

## *Dédicace*

*À Mes chers parents*

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières  
tout au long de mes études,*

*À mes chers frères et sœurs*

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

*À toute ma famille et mes amies que j'ai connu jusqu'à maintenant, merci pour  
leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

## **Abréviations :**

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

**CoV** : Coronavirus

**OMS** : l'Organisation mondiale de la santé

**Covid-19**: coronavirus disease 2019

**HCoV**: CoV humains

**MERS-CoV**: Middle East respiratory syndrome coronavirus

**ARN**: Acide RiboNucléique

**ORF**: open reading frame

**RBD**: receptor binding domain

**ACE2**: angiotensin-converting enzyme 2

**VoC**: variants préoccupants

**GISAID**: Global initiative on sharing all influenza data

**RBM**: receptor binding motif

**RT-PCR**: reverse transcriptase-polymerase chain reaction

**SIDEP** : Système d'information pour la déclaration des essais de produits

**IPA** : Institut Pasteur d'Algérie

**PRR** : pattern recognition receptors

**NF- $\kappa$ B**: nuclear factor kappa B

**TNF- $\alpha$** : tumor necrosis factor  $\alpha$

**IL-6** : interleukine 6

**IL-1RA** : interleukin-1 receptor antagonist

**IFN- $\alpha$** : interféron  $\alpha$

**NK**: Natural killer

**IgM**: immunoglobulines M

**VEGF**: vascular endothelial growth factor

**CSSE**: Center for Systems Science and Engineering

**JHU** : Johns Hopkins University

**INSP** : Institut National de Santé Publique

**MSPRH** : Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière

**BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive

**IMC** : indice de masse corporelle

**RR** : risque relatif

**MNT** : maladies non transmissibles

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**DAD** : dommage alvéolaire diffus

**SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aigue

**CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée

**SAM** : syndrome d'activation macrophagique

**PEP** : pressions expiratoires positives

**DLCO** : capacité de diffusion de monoxyde de carbone

**IRM** : imageries par résonance magnétique

**STEMI** : syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

**CC** : choc cardiogénique

**FC** : fréquence cardiaque,

**FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène,

**IO** : indice d'oxygénation,

**OSI** : indice de saturation en oxygène,

**PAM** : pression artérielle moyenne,

**PaO<sub>2</sub>** : pression partielle en oxygène dans le sang artériel,

**PAS** : pression artérielle systolique,

**PEP** : pression expiratoire positive,

**PPC** : pression positive continue,

**SOFA** : évaluation séquentielle de la défaillance d'organes,

**SpO<sub>2</sub>** : saturation en oxygène,

**SRIS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique,

**VNI** : ventilation non invasive.

**FEVG** : fraction d'éjection ventriculaire gauche

**ECG** : électrocardiographie

**SCA** : syndrome coronarien aigue

**SRAS** : syndrome respiratoire aigu sévère

**TVP** : thrombose veineuse profonde

**EP** : embolie pulmonaire

**ETEV** : évènements thromboemboliques

**CAHA** : Covid-19 associated hemostatic abnormalities

**AVC** : accidents vasculaires cérébraux

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**SRAA** : système rénine angiotensine aldostérone

**HSF** : hyalinose segmentaire et focale

**NTA** : nécrose tubulaire aiguë

**GGT** : gamma-glutamyl transférase

**ALAT** : alanine aminotransférase

**PCR** : réactions en chaîne de la polymérase

**OVCR** : occlusions de la veine centrale de la rétine

**AHH** : axe hypothalamo-hypophysaire

**IGF1** : facteur de croissance analogue à l'insuline

**LH**: hormone lutéinisante

**FSH**: hormone folliculostimulante

**PRL**: prolactine

**TSH**: thyroid stimulating hormone

**ECMO**: Extracorporeal Membrane Oxygenation

**NET**: Neutrophiles Extracellular Traps

**RANK**: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

**NLR**: Neutrophile Lymphocyte ratio

**PLR**: Plaquette Lymphocyte ratio

**ERS**: European Respiratory Society

**EP** : embolie pulmonaire

**LDH** : lactate déshydrogénase

**CRP** : protéine C réactive

**TP** : Taux de prothrombine

**MCP-1** : protéine chimio attractante des monocytes 1

**MIP -1 $\alpha$**  : protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$

**GCSF** : facteur de stimulation des colonies de granulocytes

**IP-10** : protéine induite par l'interféron gamma 10 kD

**RT-PCR** : réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse

**NP** : écouvillon nasopharyngé

**Ct** : cycle threshold

**TAAN** : par techniques d'amplification des acides nucléiques

**TMA** : transcription médiée par l'amplification

**RT-LAMP** : amplification isothermique sans extraction d'ARN

**HBPM** : héparine de bas poids moléculaire

**HNF** : héparine non fractionnée

**PaO<sub>2</sub>** : pression partielle artérielle en oxygène

**FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène

**OHDN** : oxygénothérapie nasale à haut débit

**P-SILI**: patient-self-induced lung injury,

**VNI** : ventilation non-invasive

**DV** : décubitus ventral

**PaCO<sub>2</sub>** : pression artérielle en dioxyde de carbone

**Pplat** : pression de plateau

**GFHT** : Groupe Français d'études sur l'hémostase et la thrombose

**PAVM** : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

**ClCr** : clearance de la créatinine

**INR** : International Normalized Ratio

**MTEV** : maladie thromboembolique veineuse

**IVSE** : intraveineux à la seringue électrique.

**AOD**: anticoagulants oraux directs

**IMPROVE VTE**: International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism

**SIMS** : syndrome inflammatoire multisystémique

**USI** : unités de soins intensifs

**IRC** : insuffisance rénale chronique

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**TCA** : temps de thromboplastine partielle activée

**TIH** : thrombocytopénie induite par l'héparine

**TTIH** : thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose

**VITT**: vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

## **Tableaux :**

*Tableau 01 : Prévalence de l'EP entre juillet et aout 2021.*

*Tableau 02 : Caractéristiques radiologiques de l'EP à l'angioscanner thoracique.*

*Tableau 03 : Caractéristiques de base des patients Covid-19 avec un diagnostic d'EP aiguë..*

*Tableau 04 : Données cliniques à l'admission.*

*Tableau 05 : Données biologiques.*

*Tableau 06 : atteinte pulmonaire au scanner.*

*Tableau 07 : répartition des cas selon la classification CO-RADS.*

*Tableau 08 : Traitements de l'EP.*

*Tableau 09 : Evolution des patients atteints d'EP.*

*Tableau 10 : Les différentes prévalences des études.*

*Tableau 11 : déférence valeurs moyens de D-Dimère des études.*

*Tableau 12 : déférence d'évolution entre notre étude et l'étude de S. Abdenneji et al.*

## **Figures :**

*Figure 01 : Représentation graphique des hospitalisations pour Covid-19.*

*Figure 02 : Représentation graphique de décès par Covid-19 (mortalité globale).*

*Figure 03 : Représentation graphique de la prévalence de cas d'EP*

*Figure 04 : Répartition des patients en fonction de sexe.*

*Figure 05 : Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge (%).*

*Figure 06 : Représentation graphique des signes électrocardiographiques.*

*Figure 07 : Représentation graphique des formes cliniques (classification de l'OMS).*

*Figure 08 : Représentation graphique des complications aiguës de l'EP.*

# Sommaire

- Remerciements
- Dédicaces
- Liste des abréviations
- Liste des tableaux
- Liste des figures
  
- Table des matières

## Chapitre 01 : Partie théorique

Sommaire .....	10
I. INTRODUCTION .....	1
II. Aspects virologiques du SARS-CoV-2.....	2
1. Structure du virus et organisation génétique .....	2
2. Tropicité cellulaire et cycle viral .....	2
3. Modes de transmission .....	2
4. Contagiosité et dynamique de transmission.....	3
5. Variants du SARS-CoV-2 .....	3
III. Pathogénèse de l'infection par le SARS-CoV-2.....	4
1. Première phase : incubation, stade OMS 1.....	4
2. Deuxième phase : stades OMS 2-4.....	4
3. Troisième phase : stade OMS 5 .....	5
4. Quatrième phase : stades OMS 6-9.....	5
5. Cinquième phase, récupération : .....	5
IV. Epidémiologie.....	6
1. Dans le monde :.....	6
2. En Algérie :.....	6
V. Manifestations cliniques .....	7
1. Classification OMS : .....	7
2. Facteurs de risque de formes graves et de décès de SARS-COV-2 : .....	7
3. Manifestations respiratoires .....	8
1) SARS-CoV-2 et physiopathologie de l'atteinte pulmonaire :.....	8
2) Formes cliniques de l'atteinte respiratoire liée au SARS-CoV-2 : .....	9
3) Lésions radiologiques :.....	9
4) Atteinte respiratoire sévère de la Covid-19 : .....	10
5) Phénotypes de SDRA Covid-19 :.....	11

6)	Covid-19 et séquelles respiratoires :.....	11
4.	Manifestations ORL .....	12
5.	Manifestations cardio-vasculaires.....	12
1)	Atteints cardiovasculaires hors des MTEV : .....	12
2)	Maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) :.....	15
6.	Manifestations cutanées .....	16
1)	Éruptions paravirales.....	16
2)	Éruptions vésiculeuses .....	16
3)	Éruptions vasculitiques.....	16
4)	Lésions acro-ischémiques :.....	17
7.	Manifestations neurologiques :.....	17
8.	Manifestations rénales :.....	18
9.	Manifestations digestives.....	19
1)	MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES : .....	19
2)	MANIFESTATIONS HÉPATIQUES :.....	19
10.	Manifestations ophtalmologiques : .....	20
11.	Manifestations endocriniennes.....	20
1)	Atteintes de L'axe hypothalamo-hypophysaire : .....	20
2)	Atteintes thyroïdiennes :.....	21
3)	Atteintes des surrénales :.....	22
4)	Atteintes pancréatiques :.....	22
5)	Atteintes des gonades : .....	23
12.	Covid-19 et grossesse .....	23
VI.	Signes biologiques : .....	24
VII.	Diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 .....	27
1.	Le diagnostic viral direct :.....	27
1)	Amplification des acides nucléiques : .....	27
2)	Prélèvements salivaires et tests antigéniques .....	28
2.	Diagnostic indirect : la sérologie .....	29
VIII.	Prise en charge : .....	30
1.	Prise en charge ambulatoire du Covid-19 .....	30
1)	Traitement curatif spécifique :.....	30
2)	Mesures thérapeutiques associées : .....	31
2.	Prise en charge hospitalière du Covid-19.....	32
1)	Traitement curatif spécifique :.....	32
2)	Mesures thérapeutiques complémentaires :.....	32

3.	Prise en charge des formes graves de Covid-19.....	33
1)	Prise en charge de la défaillance respiratoire : .....	33
2)	Traitements spécifiques de l'infection grave à SARS-CoV-2.....	35
3)	Les autres grands principes de prise en charge : .....	36
4.	Prise en charge des MTEV .....	36
1)	Selon les recommandations Algériennes : .....	36
2)	Selon les recommandations françaises : .....	37
3)	Selon les recommandations internationales : .....	38
IX.	Démarche diagnostique et thérapeutique du Covid-19 conformément aux instructions du ministère de la santé .....	41
1.	En matière de démarche diagnostique .....	41
2.	En matière de démarche thérapeutique .....	42
1)	Concernant le traitement Hydroxychloroquine + Azithromycine .....	42
2)	Concernant la place du traitement cortisonique .....	42
3)	Concernant la place du traitement anticoagulant.....	42
3.	Ventilation mécanique en cas de SDRA.....	43
	Buts du support ventilatoire : .....	43
X.	Prévention .....	44
1.	Vaccins :.....	44
2.	Complications des vaccins : VITT.....	44

## **Chapitre 02 : Partie Pratique**

I.	INTRODUCTION .....	47
II.	Matériels et méthodes : .....	48
1.	Type d'étude : .....	48
2.	Population d'étude : .....	48
3.	Les critères de l'étude : .....	48
1)	Critères inclusion : .....	48
2)	Critères de non inclusion : .....	48
4.	Objectifs : .....	48
1)	Objectif principal : .....	48
2)	Objectifs secondaires : .....	49
5.	Recueil des données : .....	49
6.	Analyse statistique : .....	49

7.	Considération éthique :.....	49
III.	Résultat :.....	50
1.	Hospitalisations pour Covid-19 : .....	50
2.	Décès par Covid-19 (mortalité globale) :.....	51
3.	Embolie pulmonaire au cours de la covid-19 :.....	51
1)	Prévalence :.....	51
2)	Caractéristiques cliniques de l'EP :.....	52
3)	Caractéristiques radiologiques de l'EP à l'angioscanner thoracique : .....	53
4.	Caractéristiques de base des patients Covid-19 avec un diagnostic d'EP aiguë : .....	54
1)	Terrain/antécédents :.....	54
2)	Répartition des cas selon l'âge :.....	56
3)	Données cliniques à l'admission :.....	57
4)	Données biologiques :.....	59
5)	Données radiologiques (atteinte pulmonaire au scanner) : .....	61
5.	Traitements : .....	62
6.	Evolution :.....	63
IV.	Discussion .....	65
1.	Les principaux résultats.....	66
2.	Comparaison de nos résultats à littérature et à d'autres études .....	67
1)	Prévalence :.....	67
2)	Caractéristiques de base des patients Covid-19 avec un diagnostic d'EP aiguë : .....	69
3)	Traitement :.....	70
4)	Evolution :.....	70
3.	Points forts de l'étude :.....	71
4.	Limites (Points faibles) :.....	71
5.	Recommandations et Perspectives : .....	72
1)	Aux autorités : .....	72
2)	Aux personnels soignants :.....	72
3)	A la population : .....	72
	Conclusion : .....	73
	Abstract : .....	74
	ANNEXES :.....	75
	Bibliographie.....	91



# 01. LA PARTIE THEORIQUE

# I. INTRODUCTION

Quand, fin décembre 2019-début janvier 2020, les premiers cas de pneumopathie atypique due à un agent infectieux inconnu à Wuhan ont été signalés sur les réseaux sociaux puis par le réseau de surveillance épidémiologique chinois, peu de personnes imaginaient qu'en mars 2022 nous allions entamer la troisième année d'une crise sanitaire internationale majeure. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 6,682,053 personnes seraient décédées du Covid-19 en presque trois ans. Ce chiffre est très probablement sous-estimé, car de nombreux pays à travers le monde ne possèdent pas de système de surveillance assez performant pour recenser avec précision la mortalité attribuable au Covid-19 ni de moyens de dépistage facilement accessibles. L'OMS évalue ainsi un nombre de décès 3 à 4 fois plus élevés que ce qui est officiellement rapporté. En effet, le nombre de décès indirects par retard d'accès aux soins ou par décompensation de pathologies chroniques. Dès l'identification (très rapide : moins d'un mois après les premiers cas de maladie) de l'agent infectieux responsable du Covid-19, un virus de la famille des Coronavirus, une course marathon à la recherche d'un traitement préventif et curatif s'est engagée. En parallèle, des mesures non pharmacologiques (confinement, utilisation de masques, lavage des mains...) que la population s'est massivement appropriée ont permis de limiter l'impact des premières vagues épidémiques.

En juin 2020, la preuve que la dexaméthasone diminuait de 20 à 30 % la mortalité hospitalière du Covid-19 est apportée ; cette découverte a constitué un tournant dans la prise en charge des patients, en particulier en réanimation. Dès juillet 2020, les premiers volontaires étaient inclus dans les essais vaccinaux au cœur de la vague dite « Alpha » qui sévissait à cette période aux États-Unis, ce qui a permis de boucler très rapidement les essais et de mettre à disposition les premiers vaccins à ARN messager en décembre 2020. Même si les vaccins ont vu leurs performances sur la prévention de la transmission diminuer avec le temps et surtout vis-à-vis des variants, leur efficacité à prévenir les hospitalisations, les formes sévères et les décès a changé le visage de la pandémie. Ils ont auguré de l'évolution d'une maladie potentiellement mortelle sans moyens de prévention autres que non pharmacologiques à une maladie à prévention vaccinale. Le champ thérapeutique s'est également élargi à une vitesse rarement expérimentée auparavant. La compréhension fine de la physiopathologie de la maladie (période d'incubation courte suivie d'une phase présymptomatique avec un maximum d'excrétion virale, phase virale, puis phase inflammatoire pouvant mener à la détresse respiratoire aiguë) a permis de repositionner des médicaments qui ont rapidement changé le cours de son histoire naturelle. Dans un premier temps, les immunomodulateurs (tocilizumab, baricitinib...), en complément de la dexaméthasone, ont encore amélioré le pronostic des patients hospitalisés. Puis les anticorps monoclonaux, premiers médicaments spécifiques du SARS-CoV-2, ont ouvert la voie à une approche thérapeutique pré- et post-exposition. Les antiviraux directs devraient, quant à eux, permettre en 2022 une vraie prise en charge ambulatoire.

D'incroyables défis humains et scientifiques ont donc été relevés depuis un peu plus de deux ans et demi, en miroir des dissensions sociétales importantes que l'exception pandémique a engendrées, avec son cortège d'angoisse de mort, de populisme scientifique, d'infodémie.

Le Covid-19 est associé à un état d'hypercoagulabilité responsable de complications thromboemboliques. L'embolie pulmonaire fait partie de ces complications qu'on doit s'y intéresser. Le but de notre travail est d'évaluer la prévalence de l'embolie pulmonaire chez les patients atteints de Covid-19.

## II. Aspects virologiques du SARS-CoV-2

Les Coronavirus (CoV) appartiennent à l'ordre des Nidovirales, à la famille des Coronaviridae et à la sous-famille des Orthocoronavirinae. Cette dernière est subdivisée en quatre genres (Alpha à Deltacoronavirus), auxquels appartiennent des CoV humains (HCoV) et animaux. Les HCoV « classiques » font partie des genres Betacoronavirus (HCoV-HKU1 et HCoV-OC43) et Alphacoronavirus (HCoV-229E et HCoV-NL63) ; les HCoV « émergents » appartiennent au genre Betacoronavirus (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 et MERS-CoV [Middle East respiratory syndrome coronavirus]) **Tableau 01** dans les annexes [1].

### 1. Structure du virus et organisation génétique

Les Coronavirus sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire linéaire non segmenté de polarité positive. La taille de la molécule d'ARN avoisine les 30 kilobases (kb) ; il s'agit du génome à ARN le plus grand qui ait été décrit chez un virus pathogène pour l'homme. L'organisation du génome du SARS-CoV-2 comprend deux régions non codantes (untranslated regions, ou UTR) en 5' et 3' et une partie, constituée de 10 à 12 ORF (open reading frame), codant pour des protéines structurales (dont la nucléo-protéine, la protéine Spike, les protéines de membrane et d'enveloppe) et pour des protéines non structurales impliquées notamment dans la réplication virale. L'ARN monocaténaire est encapsidé par la nucléoprotéine (N) formant la nucléocapside, l'ensemble étant protégé par l'enveloppe virale. L'enveloppe est composée par la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine Spike (S) organisée en couronne à la surface de cette dernière. La protéine S est une protéine trimérique de fusion responsable de l'entrée du virus et portant des épitopes neutralisants. Elle possède un site de liaison spécifique appelé RBD (receptor binding domain) qui permet la reconnaissance de l'ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2). Les nombreuses mutations sur la protéine S sont à l'origine d'une grande diversité génétique, impliquées dans le franchissement de la barrière d'espèce et l'échappement aux anticorps neutralisants (monoclonaux thérapeutiques et polyclonaux vaccin-induits) (**Fig1** dans les annexes) [1].

### 2. Tropisme cellulaire et cycle viral

Plusieurs récepteurs situés à la surface de la cellule épithéliale cible sont impliqués dans l'entrée du virus, dont le récepteur majeur ACE2 et la protéase TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) ; la distribution des récepteurs d'entrée sur la cellule cible détermine le tropisme viral. Le virus est alors endocyté, et les membranes virales et cellulaires fusionnent, permettant l'entrée du virus. L'ARN génomique est décapsidé et libéré dans le cytoplasme de la cellule infectée ; il est intégré dans un complexe de réplication et de transcription et transcrit en discontinu en ARN messagers (ARNm) subgénomiques grâce à l'ARN polymérase ARN-dépendante virale. Les ARNm sont ensuite traduits en protéines structurales et non structurales par les ribosomes cellulaires. Le virus est assemblé puis mûré successivement dans le réticulum endoplasmique puis l'appareil de Golgi. Enfin, les particules virales néoformées sont libérées de la cellule infectée par exocytose, en conservant l'intégrité cellulaire [1].

### 3. Modes de transmission

Le mode de transmission principal du SARS-CoV-2 est respiratoire, en majorité via les gouttelettes mais aussi par des particules mises en suspension dans l'air : virus résistant, il persiste dans les aérosols et peut ainsi se déposer sur certains objets (fomites) et persister sur certaines surfaces (jusqu'à plusieurs jours) ;

ainsi la transmission indirecte liée aux fomites est-elle suspectée. D'autres modes de contamination accessoires sont évoqués (direct, vertical, fécal-oral, lié aux animaux domestiques...) ; la transmission respiratoire interhumaine reste néanmoins majoritaire [1].

#### 4. Contagiosité et dynamique de transmission

La contagiosité de l'individu infecté est corrélée à la charge virale. Pendant la période d'incubation estimée de cinq jours, l'individu est contagieux environ deux jours avant l'apparition des premiers symptômes, avec un pic d'infectiosité la veille des signes cliniques. En parallèle, le virus commence à répliquer 24 heures post-infection, et l'ARN viral est excrété dans les voies respiratoires supérieures, avec un pic de charge virale peu avant l'apparition des premiers symptômes. L'ARN viral peut persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois chez des patients fortement immunodéprimés. Certains individus sont asymptomatiques (environ 40 à 50 %) et constituent une source de la transmission. Le taux de reproduction (R0), défini comme le nombre de cas secondaires générés par un cas index dans une population ni vaccinée ni immunisée, dépend du « fitness » du virus ; en effet, celui de la souche Wuhan (2019) était estimé à 2,5, alors que celui du variant Omicron atteindrait 10. Le R0 dépend également de l'état de contagiosité du cas index : certains ne transmettent pas le virus alors que d'autres, appelés « superspreaders », sont responsables de « clusters » de transmission, en particulier dans des lieux peu aérés [1] (**Fig 2** dans les annexes).

#### 5. Variants du SARS-CoV-2

L'évolution du génome viral est préférentiellement liée à des mutations ponctuelles et à des phénomènes d'insertions/délétions. Les mutations ponctuelles sont rares, environ  $10^{-6}$  par nucléotide et par cycle de réplication, car le virus possède une exonucléase qui corrige les erreurs d'incorporation de l'ARN polymérase virale ; elles ne permettent pas au virus d'évoluer rapidement. En revanche, dès lors que les mutations ou les événements d'insertions/délétions se produisent dans la région codant pour la protéine S, cela impacte fortement les propriétés du virus [1]. Les variants sont classés en différentes catégories en fonction de leurs caractères phénotypiques, et l'OMS a ainsi défini les variants à suivre (variant of interest, VoI) et les variants préoccupants (variant of concern, VoC) [**tableau 2 dans les annexes**]. Les VoC (Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Omicron) peuvent avoir une transmissibilité et une pathogénicité augmentées, être moins efficacement neutralisés par les anticorps après infection et/ou vaccination et être moins bien détectés par les méthodes diagnostiques [1].

En Algérie, les activités de surveillance des variants du virus SARS-CoV-2, menées par l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) à travers le séquençage haut débit des prélèvements reçus des différentes wilayas, a permis de mettre en exergue plusieurs données : Les résultats préliminaires sur la période allant du mois de mars au mois de mai ont montré que le variant Eta (B.1.525) qui était prédominant au début (66.67% au mois de mars) a été remplacé par le variant Alpha (B.1.1.7) très rapidement (64.99% au mois de Mai), Le variant Delta (B.1.617.2) (VoC ou variant préoccupant) connu pour sa haute contagiosité, était mineur (2 à 5% au mois de mai) avec l'autre variant appelé « A.27 » (VoI ou variant à suivre) [2] (**Tableau 3** dans les annexes).

En effet, le variant Delta (B.1.617.2) est devenu dominant dans la plupart des échantillons adressés aux laboratoires de séquençage haut débit de l'IPA. Ce variant est passé de 6.56% à plus de 91% du total des prélèvements reçus pour séquençage, témoignant du très haut degré de transmissibilité de ce variant et concordant avec l'actuelle vague que subit l'Algérie en ce moment [2]. Dans le cadre de l'activité de séquençage des virus SARS-CoV-2 effectuée par l'IPA, il a été procédé le 14 décembre 2021, à la détection du premier cas du variant Omicron (B.1.1.529), en Algérie [3] (**Fig 3** dans les annexes).

### **III. Pathogenèse de l'infection par le SARS-CoV-2**

#### **1. Première phase : incubation, stade OMS 1**

La période d'incubation médiane est estimée à 5,1 jours (écart interquartile : 4,5-5,8). Elle s'étend de l'inoculation virale à l'apparition des premiers symptômes dans 80 % des cas. Cette phase est marquée par une cytotoxicité du virus et par l'initiation d'une réponse inflammatoire impliquant les cellules de l'immunité innée. En parallèle, le SARS-CoV-2 met en jeu un système de défense permettant l'évasion virale. Une fois inoculé, le SARS-CoV-2 infecte les cellules hôtes après la fixation de la protéine virale de surface Spike sur le récepteur cellulaire ACE2 et le corécepteur TMPRSS2. Des études autopsiques de patients infectés ont montré que le SARS-CoV-2 est ainsi capable d'infecter les cellules des voies respiratoires hautes (Pneumocytes) mais aussi les cellules rénales, hépatiques, myocardiques, intestinales et endothéliales. Ce tropisme multiple peut expliquer, pour certains auteurs, les différentes formes extra-respiratoires observées lors de l'infection par le SARS-CoV-2.

L'infection des cellules respiratoires par le SARS-CoV-2 génère des produits microbiens reconnus comme des signaux de danger par les PRR (pattern recognition receptors). Une cascade de signalisation est alors activée, aboutissant à la synthèse de facteurs de transcription, comme NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B), qui induisent la sécrétion de chimiokines (CXCL10, CCL2, CCL4) et de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL-6], tumor necrosis factor  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], interleukin-1 receptor antagonist [IL-1RA], interféron  $\alpha$  [IFN- $\alpha$ ], IFN- $\beta$ ). Cette production de médiateurs inflammatoires dans les sites infectés par le SARS-CoV-2 attire les cellules effectrices de l'inflammation : monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes, dont l'objectif est la clairance virale et la destruction des cellules hôtes infectées. La voie des interférons de type 1 y tient une place particulièrement importante, puisqu'elle permet d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules saines, de potentialiser l'immunité lymphocytaire antivirale cytotoxique (lymphocytes T CD8, lymphocytes NK [Natural killer]) et d'initier l'immunité adaptative [1]. Les multiples mécanismes d'évasion laissent au SARS-CoV-2 la possibilité de poursuivre sa réplication malgré l'engagement de la réponse immunitaire innée antivirale. Cette persistance de la réplication virale en dépit des mécanismes de défense immunitaire entraîne une réaction inflammatoire croissante, responsable de symptômes locaux et systémiques [1].

#### **2. Deuxième phase : stades OMS 2-4**

Du premier jour des symptômes à l'apparition de la dyspnée. Le premier jour des symptômes correspond au jour 0, l'apparition de la dyspnée au 7<sup>e</sup> jour. Dans les formes non sévères, le recrutement des cellules effectives inflammatoires sur les sites infectés lutte efficacement contre l'infection virale et permet l'amorce de la clairance virale. Dans 80 % des cas, cette réponse inflammatoire est responsable de l'apparition des premiers symptômes de la maladie, notamment de la fièvre. Parallèlement, une réponse immunitaire induite marquée par l'apparition d'immunoglobulines M (IgM), d'IgA puis d'IgG respectivement à partir des 5<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours après les premiers symptômes. L'interaction hôte-pathogène peut théoriquement se résumer en trois étapes : immunité innée, immunité adaptative et mécanismes de réparation tissulaire. La réponse immunitaire est dite « appropriée » si elle est efficace et qu'elle ne dépasse pas les capacités de réparation tissulaire. Dans le cas de l'infection sévère par le SARS-CoV-2, différents mécanismes concourent à une réponse immunitaire exagérée, dépassant un seuil d'efficacité et surpassant les processus de réparation tissulaire. Par conséquent, des dommages tissulaires, notamment au niveau pulmonaire (dégradation de la fonction respiratoire généralement observée vers le 7<sup>e</sup> jour des symptômes). Plusieurs mécanismes sont responsables de cette réponse inappropriée : l'évasion virale déroute la mise en place de la réponse immunologique vers une boucle d'amplification du signal inflammatoire et majore ainsi

l'infiltration des tissus par les macrophages et les neutrophiles, la synthèse par le SARS-CoV-2 de la protéine de surface NSP10, inhibiteur d'un répresseur de NF-κB, aboutit à une hyperproduction d'IL-8, médiateur pro-inflammatoire ; la faible signalisation interféron, qu'elle soit constitutive ou due à la présence d'anticorps anti-interféron, retarde la résolution de l'infection et s'associe aux formes les plus sévères de la maladie ; un défaut d'initiation ou de polarisation adaptée de la réponse immunitaire adaptative est enfin observé dans les formes sévères de Covid-19 et participe à l'entretien d'une inflammation locale non résolutive. L'ensemble de ces mécanismes conduit à une hypersécrétion cytokinique souvent appelée « orage cytokinique », responsable des formes les plus sévères de Covid-19. La réponse immunitaire inappropriée est plus marquée chez les patients aux comorbidités lourdes tels que, âge élevé, sexe masculin, hypertension artérielle, surpoids, diabète, existence d'une coronaropathie. Différentes hypothèses expliquent cette hétérogénéité par : ACE2, récepteur du SARS-CoV-2, est surexprimé chez les patients diabétiques ; immunosénescences ; plus faible production d'interféron chez ces patients porteurs de comorbidités. Enfin, des prédispositions génétiques impliquant des mutations « perte de fonction » sur des gènes codant pour des médiateurs de la voie des interférons de type 1 [1].

### **3. Troisième phase : stade OMS 5**

Du 7<sup>ème</sup> jour au 12<sup>ème</sup> jour après les premiers symptômes. La dyspnée représente le premier signe clinique apparaît au 7<sup>ème</sup> jour, témoignant des dégâts inflammatoires endommageant le parenchyme pulmonaire. Le syndrome inflammatoire biologique est le plus souvent marqué durant cette phase, et le scanner met en évidence une atteinte pulmonaire dont l'importance est corrélée à la sévérité de l'infection. La prise en charge nécessite une hospitalisation en secteur conventionnel et une oxygénothérapie. Par ailleurs, des atteintes des autres organes est plus marquée [1].

### **4. Quatrième phase : stades OMS 6-9**

Du jour 12 au jour 18 après les premiers symptômes. Entretenu par la mort cellulaire et la génération de signaux de danger, le signal inflammatoire s'amplifie et s'accompagne d'une activation du complément, d'un risque majoré de thrombose, et d'une hyperperméabilité vasculaire associée à la production de VEGF (vascular endothelial growth factor) qui aggrave les lésions pulmonaires et provoque un syndrome de détresse respiratoire aiguë [1].

### **5. Cinquième phase, récupération :**

L'évolution des patients infectés par le SARS-CoV-2 est favorable (le taux de létalité dans la population générale est estimé à 1 %), par ailleurs, la possibilité de symptômes résiduels n'est pas négligeable. Ces symptômes post-infectieux sont variables et regroupés sous le terme de « Covid-long », on cite une étude portée sur des patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2 montrant que 51 % d'entre eux déclaraient des symptômes résiduels après quatre mois d'évolution. Sur le plan respiratoire, 63 % avaient des séquelles scanographiques, plus fréquentes chez les patients intubés (76 %) que chez les patients non intubés (58 %) ; des lésions de fibrose pulmonaire étaient identifiées chez 38 % des patients intubés contre 12 % des patients non intubés ; 21 % des patients avaient un score de Nijmegen élevé, évocateur de syndrome d'hyperventilation. La physiopathologie de cette symptomatologie résiduelle n'est, à ce jour, pas complètement élucidée [1] (**Fig 4** dans les annexes).

## IV. Epidémiologie

### 1. Dans le monde :

Covid-19 a conduit à une pandémie mondiale. Le 17 novembre 2019, les 1<sup>ers</sup> cas de Covid-19 apparaissent dans la ville de Wuhan, en Chine centrale, puis se propagent dans le monde entier. Le 12 mars 2020, l'OMS déclare que l'épidémie de Covid-19 est devenue une pandémie. Au 28 décembre 2022, le CSSE (Center for Systems Science and Engineering) à Johns Hopkins University (JHU) a signalé **658,344,566** cas dans le monde, avec un nombre de décès total estimé à **6,682,053**. Seulement 4,434,310 étaient localisées en Chine, qui était initialement le foyer mondial de l'épidémie. Les États-Unis comptaient le plus grand nombre de personnes infectées (100 millions) et de décès dus au Covid-19 [4]. Au Royaume-Uni, l'agence de sécurité britannique (UKHSA) a signalé **637** cas du nouveau variant **XE**, recombinant de BA.1 et BA.2 [5]. (**Tableau 4** dans les annexes)

### 2. En Algérie :

Selon le dernier bulletin N°267 publié par Institut National de Santé Publique (INSP), élaborer à partir des données du Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) de 29 avril 2022, le 1<sup>er</sup> cas confirmé de Covid-19 en Algérie était le 25 février 2020 à Ouargla, 1<sup>er</sup> foyer à Blida (1<sup>er</sup> mars), le 1<sup>er</sup> décès dû au Covid-19 était le 12 mars 2020 à Blida, le 1<sup>er</sup> épisode épidémique majeur en l'Algérie était en juillet 2020, le 2<sup>ème</sup> épisode était en novembre 2020, le 3<sup>ème</sup> épisode était en juillet 2021, 4<sup>ème</sup> épisode était en janvier 2022. L'introduction de la vaccination était le 30 janvier 2021, le 1<sup>er</sup> cas du variant B1.1.7 (Alpha) était le 25 février 2021, le 1<sup>er</sup> cas du variant B.1.525 (Eta) était le 12 mars 2021, le 1<sup>er</sup> cas du variant B.1.617 (Delta) était le 03 mai 2021, le 1<sup>er</sup> cas du variant B.1.1.529 (Omicron) était le 14 décembre 2021 [5].

Au 29 avril 2022, on dénombre 265 779 cas cumulés PCR+, soit un taux d'incidence de 623,89 cas pour 100 000 habitants. Ce sont toujours les mêmes cinq wilayas qui dépassent les 1 000 cas pour 100 000 habitants avec par ordre décroissant : Oran, Alger, Constantine, Batna et Blida. Parmi elles, trois présentent un accroissement supérieur ou égal à celui observé à l'échelle nationale, soit 0,037 %. 24 wilayas sur 48 n'ont notifié aucun cas entre le 01 et le 29 avril. Concernant les cas dépistés par la tomodensitométrie thoracique, on enregistre 290 383 cas cumulés au 29 avril, correspondant à une incidence de 681,65 cas pour 100 000 habitants. Six wilayas ont une incidence dépassant les 1 000 cas pour 100 000 habitants. Ce sont Tlemcen, Chlef, Bordj Bou Arreridj, Blida, Tébessa et Médéa. Trente-quatre wilayas n'ont déclaré aucun cas entre le 01 et le 29 avril [5] (**Fig 5-6 / tableau 5** dans les annexes).

Le 22 mars 2020, le ministre algérien de la santé annonce que « L'Algérie est entrée en phase 3 de l'épidémie du coronavirus ». Le port du masque devient obligatoire dans les espaces publics à partir du dimanche 23 mai 2020 sous peine de sanction. Le 28 juin 2020, le président a annoncé que toutes les frontières du pays seront fermées jusqu'à la fin de la pandémie. Le 22 février 2022, le ministre de la Santé a plaidé pour une reprise progressive d'une activité hospitalière normale après l'amélioration de la situation pandémique observée depuis le 25 janvier dernier. La baisse des notifications se poursuit et touche toutes les wilayas et ce, pour l'ensemble des indicateurs. Au 29 Avril 2022, INSP a signalé 3011 cas cumulé dans la willaya de Laghouat avec un taux d'incidence à 429,01. Au 28 décembre 2022, le nombre total des cas atteints de Covid-19 en l'Algérie est 271,202 et le nombre de décès total est 6,881 [4]. La tendance est toujours à la baisse aussi bien pour les cas confirmés que les cas probables [5] (**Tableau 6** dans les annexes).

## V. Manifestations cliniques

Les signes et symptômes d'appel de la Covid-19 sont variables. Un cas symptomatique de Covid-19 est défini comme une personne qui présente des signes et symptômes évocateurs de la Covid-19. Un cas asymptomatique est une personne infectée par le SARS-CoV-2 qui ne présente aucun symptôme. La plupart des personnes présentent de la fièvre (83-99 %), une toux (59-82 %), une fatigue (44-70 %), une anorexie (40-84 %), un essoufflement (31-40 %) et des myalgies (11-35 %). D'autres symptômes non spécifiques, notamment mal de gorge, congestion nasale, céphalée, diarrhée, nausées et vomissements, ont également été signalés. Une perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite. Chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés, en particulier, les premiers symptômes peuvent être atypiques : fatigue, baisse de la vigilance, perte de mobilité, diarrhée, perte d'appétit, délire et absence de fièvre. Les symptômes dus aux adaptations physiologiques chez la femme enceinte, tels que la dyspnée, la fièvre, les symptômes gastro-intestinaux (GI) ou la fatigue, les issues défavorables de grossesse ou la présence d'autres maladies, par exemple le paludisme, peuvent recouvrir en partie les symptômes de la Covid-19 [6].

### 1. Classification OMS :

Alors que la plupart des personnes atteintes de Covid-19 ne présentent qu'une forme non sévère (80 %) de la maladie (Tableau BMJ), celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc septique et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë (**tableaux 8-9** dans les annexes).

### 2. Facteurs de risque de formes graves et de décès de SARS-COV-2 :

La réponse immunitaire inappropriée conduisant aux formes graves et de décès de la maladie est essentiellement observée chez les patients aux comorbidités suivantes : âge élevé, sexe masculin, hypertension artérielle, surpoids, diabète, existence d'une coronaropathie. Différentes hypothèses sont proposées pour expliquer l'impact de ces facteurs de risque : ACE2, récepteur du SARS-CoV-2, surexprimé chez les patients diabétiques ; immunosénescence ; plus faible production d'interféron chez ces patients porteurs de comorbidités. Enfin, des prédispositions génétiques aux formes sévères ont été rapportées, impliquant des mutations « perte de fonction » sur des gènes codant pour des médiateurs de la voie des interférons de type 1 [1].

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS) en France les personnes à très haut risque de forme grave sont : les personnes avec cancers, maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie, maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, polyopathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes, certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection, trisomie 21. Comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus au Covid-19 : trois pathologies sont à très haut risque de décès (risque relatif [RR] supérieur à 3 dans la majorité des études) : trisomie 21, surtout à partir de l'âge de 40 ans ; receveurs de transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ; insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés). D'autres pathologies sont également à haut risque de décès (RR compris entre 1,5 et 3 dans la majorité des études) : diabète (de type 1 et 2) pour lequel il apparaît que le risque associé pourrait être plus élevé chez les

diabétiques plus jeunes ; obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ; cancers, en particulier s'il est récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie ; bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et insuffisance respiratoire ; insuffisance cardiaque ; hypertension artérielle compliquée. Les nouvelles données issues d'une étude américaine portant sur les femmes enceintes indiquent désormais que la grossesse est un facteur de risque indépendant de développer des formes graves. À ces comorbidités à haut risque de décès s'ajoutent désormais plusieurs pathologies selon les résultats concordants de la plupart des études identifiées : maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ; troubles psychiatriques ; démence ; personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Si quelques études renseignent sur l'influence des polyopathologies chroniques (3 comorbidités ou plus) sur le risque de décès [1].

Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), les facteurs de risque de formes graves sont résumés dans le **tableau 10** dans les annexes.

### **3. Manifestations respiratoires**

#### **1) SARS-CoV-2 et physiopathologie de l'atteinte pulmonaire :**

Le virus responsable de la Covid-19 est un nouveau bêta-coronavirus à ARN simple brin comportant 4 protéines structurales : S (spike), E (enveloppe), M (membrane) incorporées dans la membrane virale ; et N (nucléocapside) à l'intérieur de la particule virale associée à l'ARN viral. La protéine Spike est responsable de l'attachement du virus au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via son domaine S1, qui fusionne ensuite avec la cellule de l'hôte via son domaine S2. Les cellules cibles du SARS-CoV-2 sont les cellules humaines exprimant l'enzyme de ACE2, principalement les cellules épithéliales du rhinopharynx et du poumon, les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi les cellules épithéliales rénales, de la peau et du tube digestif. D'autres récepteurs du SARS-CoV-2, comme CD147 et CD26, ont depuis été décrits notamment sur les cellules immunitaires. L'infection de l'épithélium respiratoire par le SARS-CoV-2 entraîne une réaction immunitaire innée puis adaptative dont la finalité est d'aboutir à l'apoptose et à la détersion des cellules infectées, et à l'élimination des particules virales via la production d'anticorps et la phagocytose des complexes virus-anticorps par les macrophages. Cette réponse immunitaire fait donc intervenir principalement une réponse antivirale lymphocytaire T CD4 et cytotoxique T CD8, une production d'anticorps par les lymphocytes B et une détersion et une modulation de l'inflammation par les macrophages. Une dérégulation de cette réponse immune peut aboutir à un défaut d'élimination du virus, à une inflammation prolongée et excessive, génératrice de lésions tissulaires induite par l'hôte correspondant à un tableau clinique appelé « orage cytokinique ». Ainsi, il a été montré que le SARS-CoV-2 était capable d'induire une réponse Th1 pathologique à l'origine d'une faible production d'interféron-g, nécessaire à une réponse antivirale optimale, et à une production excessive d'IL-6 et de GM-CSF, responsable en retour de l'infiltration de monocytes depuis le compartiment sanguin dans le compartiment alvéolaire et de leur activation selon un profil inflammatoire augmentant d'autant plus la production locale d'IL-6. De plus, il a été retrouvé chez les patients atteints de formes sévères de Covid-19 des marqueurs d'épuisement fonctionnel des lymphocytes T, à l'origine d'un défaut de réponse cytotoxique envers les cellules infectées. Enfin, le SARS-CoV-2 est également capable d'induire une réponse lymphocytaire Th17 augmentée, contribuant via la production d'IL-17 à un recrutement accru de monocytes et de polynucléaires neutrophiles dans l'alvéole, conduisant en retour à un excès d'inflammation pulmonaire. L'ensemble de ces mécanismes conduit à un afflux de cellules immunitaires au sein de l'alvéole et à un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, mais aussi TNF $\alpha$ , IL-1b, etc.) et de chimiokines (IL-8 pour les neutrophiles, MIP-1a pour les monocytes et les lymphocytes, MCP-1 pour les monocytes, etc.) par les cellules épithéliales alvéolaires, les monocytes/macrophages, les lymphocytes T. Les lésions tissulaires induites directement par le SARS-CoV-2 ainsi que les lésions induites par la réaction

inflammatoire de l'hôte, a fortiori en cas de réaction inadaptée et exagérée, sont à l'origine de lésions alvéolaires pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [8].

## **2) Formes cliniques de l'atteinte respiratoire liée au SARS-CoV-2 :**

De nombreux symptômes de la Covid-19 ont été décrits à ce jour. Parmi les plus fréquents, on relève : une fièvre (dans environ 50 % des formes non sévères et 85 % des formes sévères) ; une toux sèche (dans environ 30 % et 60 %) ; une fatigue (environ 40 %) ; des expectorations (environ 30 %) ; une dyspnée (dans 20 à 40 %) ; et des myalgies (environ 40–50 % et 20–30 %). Les céphalées semblent plus fréquentes chez les patients ayant une forme peu grave ne nécessitant pas d'oxygénothérapie (environ 55 % des cas contre 10 % chez les patients hospitalisés). L'anosmie et l'agueusie, bien que non spécifiques de la Covid-19, sont retrouvées dans 40 % des cas environ. Les troubles de l'odorat et du goût sans anosmie ou agueusie totale seraient encore plus fréquents (de l'ordre de 85% des patients), toucheraient plus les femmes que les hommes, et pourraient être le symptôme inaugural dans environ 15 % des cas. Plus rarement, ont été rapportés : des douleurs thoraciques (dans environ 15 % des cas) ; des maux de gorge (15 %) ; des diarrhées (7,5 %) ; une congestion nasale ou une rhinorrhée (7 %) ; des nausées et/ou vomissements (5 %) ; des douleurs abdominales (5 %) ; et une hémoptysie (moins de 2 %). Parmi les signes cliniques, la présence d'une fatigue, d'expectorations, et d'une dyspnée sont associées à un moins bon pronostic ; tandis que la présence d'un encombrement nasal serait associée à un meilleur pronostic. De multiples formes cliniques ont été décrites, d'incidences très variables, allant du tableau digestif aux manifestations neurologiques isolés, en passant par des rashes cutanés. Toutefois, l'atteinte respiratoire est la forme clinique prédominante, les autres organes étant moins fréquemment touchés. Parmi les patients atteints, environ 5 % nécessitent l'admission en unité de soins critiques, 2 à 3 % sont ventilés invasivement et 1,5 à 2,5 % décèdent de Covid-19 sévère [8].

## **3) Lésions radiologiques :**

Les données scanographiques montrent une atteinte pulmonaire bilatérale dans environ 75 % des cas, à prédominance périphérique (plus de ¾ des cas). La lésion radiologique la plus fréquente est du « verre dépoli » (68 à 83 % des cas) [Fig 7 dans les annexes], suivi de lésions de « crazy-paving » (15 à 34 %). Des consolidations sont présentes dans 32 à 58 % des cas. La présence d'un épanchement pleural est inhabituelle (5 % des cas). Malgré ces lésions souvent étendues sur le scanner, certains patients présentent une discordance radio-clinique avec une dyspnée modérée, et ce alors qu'existe parfois une hypoxémie profonde. Ce phénomène, appelé « hypoxémie silencieuse » ou encore « hypoxémie heureuse », a été décrit dans certains cas d'atélectasie ou de shunt droit-gauche intra-cardiaque ou intrapulmonaire, mais assez inhabituel et peu rencontré en dehors de la Covid-19 [8]. L'échographie pulmonaire peut également être réalisée pour évaluer la sévérité de l'atteinte pulmonaire, par la recherche de lignes B, en particulier chez les patients pour lesquels le scanner thoracique n'est pas réalisable. L'échocardiographie peut retrouver une dysfonction ventriculaire gauche (VG) et/ou une dysfonction ventriculaire droite (VD) [9].

Selon le ministère de la santé, instruction N°08 du 16 avril 2020 relative à l'imagerie dans le diagnostic du Covid-19, les critères radiologiques de forte présomption basé sur les images typiques du scanner thoracique : Opacité en verre dépoli avec aspect en plage/nodulaire, condensations avec aspect en bande/nodulaire, Crazy paving : réticulations au sein du verre dépoli. L'absence d'anomalies parenchymateuses, n'exclut pas une infection Covid-19 dans les 3 premiers jours d'apparition des symptômes. Une classification visuelle en 05 stades basée sur l'étendue des lésions faite de : atteinte absente ou minimale (<10%), modérée (10%-25%), étendue (25%-50%), sévère (50%-75%), critique (> 75%) [10].

#### 4) Atteinte respiratoire sévère de la Covid-19 :

L'atteinte respiratoire sévère de la Covid-19 revêt un certain nombre de caractéristiques de la définition de Berlin du SDRA, tout en ayant certaines atypies. Les patients ont en effet majoritairement des lésions radiologiques bilatérales, hypoxémiantes et sans cause cardiogénique, répondant en cela à la définition du SDRA. Toutefois, la durée moyenne entre le début des symptômes liés au SARS-CoV-2 et le diagnostic d'une forme respiratoire grave, quasi constamment rapporté entre 8 et 12 jours. D'autre part, des rapports préliminaires au début de la pandémie ont fait état de patients ayant des hypoxémies profondes nécessitant une ventilation mécanique avec une mécanique ventilatoire, et notamment une compliance, relativement préservée, ce qui est plutôt inhabituel dans les SDRA d'autres origines. Ces données ont depuis été largement discutées, et il n'est à ce jour pas certain que le « SDRA COVID » soit très différent des SDRA d'autres origines sur ce point. Troisièmement, la présentation clinique et biologique des patients est souvent différente des SDRA d'autres causes, incluant une discordance entre profondeur de l'hypoxémie et la sensation de dyspnée et des anomalies biologiques telles que la lymphopénie et l'élévation de la ferritine et des D-Dimères. En ce sens, le SDRA Covid-19 est un SDRA de cause pulmonaire directe, dans lequel l'atteinte épithéliale semble majoritaire avec un certain degré de préservation endothéliale.

Les séries autopsiques confirment que les lésions pulmonaires des formes sévères de Covid-19 correspondent bien à du SDRA. Dans une série bi-centrique italienne ayant inclus 38 patients, décrivent des poumons « lourds, congestionnés et œdémateux » avec des lésions hétérogènes. Dans tous les cas, les patients présentaient des lésions caractéristiques de la phase exsudative et du début de la phase fibroproliférative du dommage alvéolaire diffus (DAD), lésion caractéristique du SDRA. Ainsi, ont été rapporté la présence d'une congestion capillaire (100 % des cas), d'un œdème alvéolaire (97 %), de membranes hyalines (87 %), d'une nécrose des pneumocytes I (100 %) et d'une hyperplasie des pneumocytes II (100 %). Par ailleurs, des lésions surajoutées de pneumonie interstitielle, de pneumonie organisée et de pneumonie organisée fibrineuse aiguë ont également été retrouvée chez certains patients. Cet aspect caractéristique de SDRA a depuis été confirmé par de nombreuses autres séries, avec la présence de DAD notée dans 75 à 100 % des cas. Ce SDRA COVID s'accompagne d'une signature biologique particulière avec : une élévation des cytokines inflammatoires circulantes (notamment d'IL-6, d'IL-1b et de TNFa) ; une lymphopénie périphérique corrélée à la gravité ; une augmentation des marqueurs plasmatiques associés à l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP) , le fibrinogène, les LDH (lactate déshydrogénase), mais aussi des marqueurs classiquement attribués au syndrome d'activation macrophagique (SAM) comme les LDH, les D-Dimères, et la ferritine. Il existe des différences entre le tableau « SAM-like » observé dans de nombreuses Covid-19 sévères et le SAM associé à d'autre viroses ou infections. Au cours de la Covid-19 l'atteinte tissulaire et la réponse immunitaire est très majoritairement « poumon-centrée », ne provoquant pas d'organomégalie (hépatomegalie, splénomégalie et adénomégalie) telle qu'habituellement vue dans le SAM. De plus, les anomalies hépatiques et du métabolisme des lipides en rapport avec la dysfonction des cellules de Kupffer sont rares au cours du SAM-like associé à la Covid-19. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) classiquement vue au cours du SAM en rapport avec la circulation de macrophages activés est plutôt une coagulopathie intravasculaire pulmonaire liée à une dysfonction endothéliale pulmonaire source de micro et macro-thromboses avec activation locale de la fibrinolyse (fibrinogène circulant non abaissé et D-Dimères augmentés) au cours de la Covid-19. Enfin, si l'hémophagocytose médullaire a été décrite dans les formes les plus sévères de Covid-19, elle n'est d'une part pas spécifique ayant été décrite chez une grande variété de patients de réanimation, et d'autre part pas associée à l'ensemble des autres critères diagnostiques de SAM secondaire [8].

## **5) Phénotypes de SDRA Covid-19 :**

Fort de l'expérience des premiers cas de Covid-19 sévères pris en charge en Italie, Gattinoni et al. ont proposé la définition de 2 phénotypes de SDRA Covid-19 : les phénotypes L et H. Partant de la constatation que des patients ayant une atteinte respiratoire liée au SARS-CoV-2 étaient profondément hypoxémiques mais avaient une compliance du système respiratoire proche de la normale, cette équipe a émis l'hypothèse d'une évolution temporelle de la maladie passant : d'un phénotype L caractérisé par une compliance élevée, une atteinte alvéolaire modérée avec présence de verre dépoli à prédominance sous-pleurale au scanner thoracique et une faible recrutabilité alvéolaire (expliquée par la faible quantité de poumon non aéré) ; à un phénotype H caractérisé par une compliance basse, des condensations pulmonaires d'importance variable au scanner et une grande recrutabilité. Une prise en charge « personnalisée » était préconisée par cette équipe : éviter les hautes pressions expiratoires positives (PEP), augmenter le volume courant jusqu'à 8–9 mL/kg en cas d'hypercapnie et ne pas privilégier la mise en décubitus ventral en cas de phénotype L ; et appliquer les préconisations pour le SDRA sévère (PEP plus élevées, décubitus ventral, Vt à 6 mL/kg maximum, etc.) pour les phénotypes H [8]. De plus, il n'existait aucune corrélation entre gravité de l'hypoxémie et valeur de compliance, alors que la compliance était significativement associée au risque de décès. Des données suggèrent que ces phénotypes L et H préexistaient à la Covid-19, et que s'intéresser à la compliance pourrait revêtir avant tout un intérêt pronostique. Ce classement en deux phénotypes a eu l'intérêt d'attirer l'attention sur la diversité de présentation des atteintes respiratoires sévères, il recoupe vraisemblablement de nombreuses atteintes à la fois : alvéolaires et interstitielles ; précoces et plus tardives ; générant de l'hypoxémie pour certaines par altération de la ventilation et pour d'autres par altération de la perfusion. A ce stade, aucune présentation clinique ou radiologique de SDRA Covid-19 ne justifie à elle seule de modifier les réglages ventilatoires recommandés au cours du SDRA [8].

## **6) Covid-19 et séquelles respiratoires :**

L'évolution respiratoire des patients atteints de formes modérées à sévères de Covid-19 a incité nombre de cliniciens à assurer un suivi à moyen terme de la fonction respiratoire de ces patients. En effet, il a été constaté rapidement après le début de la pandémie que les patients avaient des anomalies des explorations fonctionnelles respiratoires persistantes au moment de leur sortie de l'hôpital (en moyenne 30 jours après le début de la maladie), avec des anomalies de diffusion proportionnellement croissantes à la sévérité de la forme respiratoire de Covid-19 et une diminution modérée de la capacité pulmonaire totale et du volume résiduel, sans anomalie de spirométrie, et ce alors que la SpO<sub>2</sub> des patients était normale en air ambiant. Dans une autre étude réalisée 30 jours après la sortie de l'hôpital, les patients conservaient également des anomalies de la diffusion, plus marquées que la diminution de capacité pulmonaire totale, suggérant une anomalie persistante de la barrière alvéolo-capillaire. Ainsi, plus de 50 % des patients avaient une DLCO (capacité de diffusion de monoxyde de carbone) inférieure à 80 % de la valeur théorique, ce pourcentage atteignant 75 % chez les patients ayant fait une forme sévère. La distance parcourue durant un test de marche de 6 minutes était également abaissée chez les patients ayant fait une forme sévère de Covid-19. Le scanner thoracique montrait des anomalies parenchymateuses persistantes chez plus de 50 % des patients et 95 % des patients ayant fait une forme sévère (principalement sous forme de verre dépoli périphérique), tandis que 7 % des patients avaient des lésions de fibrose pulmonaire, tous parmi ceux ayant eu une forme sévère. De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer si ces anomalies persisteront plus durablement dans le temps et si elles prédisposent à de la fibrose pulmonaire irréversible ou à un déclin accéléré de la fonction respiratoire à plus long terme [8].

## **4. Manifestations ORL**

Comme toute affection virale, le SARS-CoV-2 peut s'assortir de manifestations ORL diverses et non spécifiques. Les plaintes les plus fréquemment rapportées sont la toux (17.9 à 82% des cas), le mal de gorge (5-32.1%), la rhinorrhée (4-6.4%), la congestion nasale (7.7%). Des vertiges (16%). Néanmoins, les vertiges étant un symptôme très aspécifique, il n'est pas possible de dire à l'heure actuelle si cette plainte reflète une atteinte spécifique du système vestibulaire ou s'il s'agit d'instabilité d'autre origine. Par ailleurs, certains confrères ont également rapporté que les paralysies faciales périphériques pourraient également survenir en cas de Covid-19. Une majoration des plaintes de surdité brusque et de névrite vestibulaire, signant des atteintes neuropathiques cochléo-vestibulaires. Par ailleurs, une recrudescence des plaintes de paresthésies pharyngées et de glossodynie avec un examen clinique par ailleurs normal, laissant suggérer de potentielles névralgies du glossopharygien et du nerf d'Arnold. Néanmoins, il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces données. Les plaintes de loin les plus fréquentes au niveau de la sphère ORL sont les troubles de l'odorat et du goût. L'association possible entre la Covid-19 et les troubles de l'odorat et du goût a tout d'abord été relevée par les médecins Iraniens, qui ont constaté une véritable épidémie de troubles de l'odorat en parallèle au développement de la pandémie de Covid-19 ; avec une corrélation significative entre le nombre de patients rapportant des plaintes olfactives et le nombre de cas Covid-19 confirmés. Par la suite, cela a également été rapporté en Italie, où 34% des patients Covid-19 hospitalisés rapportaient des plaintes d'odorat ou de goût. Puis, aux Royaume-Unis où 59% des patients formellement identifiés comme étant atteints de Covid-19 rapportaient des plaintes similaires. Toutes ces études s'accordent donc quant au fait que parmi les patients formellement identifiés comme étant atteints par la Covid-19, une proportion significative présentait des plaintes d'odorat et/ou de goût (34 à 80%). Il ressort de plusieurs études que l'anosmie liée au Covid-19 est rarement associée à des plaintes rhinologiques autres. De plus, les troubles de l'odorat semblent survenir de manière plus précoce et plus sévère chez les patients Covid-19, que chez les patients non-Covid. Ainsi, ces auteurs ont calculé que le seul symptôme « perte de l'odorat » avait une sensibilité de 65%, une spécificité de 90%, une valeur prédictive positive (VPP) de 32% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97%. Si toutefois les auteurs considéraient la combinaison « absence d'obstruction nasale + perte de l'odorat », ils obtenaient alors une VPP de 63% et une spécificité de 97% [10]. De plus, quelques auteurs suggèrent que le Covid-19 pourrait se manifester avec pour seul et unique symptôme une anosmie isolée. Les patients anosmiques pourraient donc être des porteurs asymptomatiques du SARS-CoV-2 et contribuer ainsi à sa propagation rapide. C'est pourquoi certains recommandent que toute anosmie isolée, d'apparition brutale, sans obstruction nasale et sans autre cause évidente soit, jusque preuve du contraire, considérée comme suspecte de Covid-19 et justifier une mise en quarantaine [11].

## **5. Manifestations cardio-vasculaires**

### **1) Atteints cardiovasculaires hors des MTEV :**

#### **a) Comorbidités et Covid-19 :**

Les comorbidités cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints de Covid-19. De plus, ces comorbidités cardiovasculaires pourraient aggraver le pronostic de la Covid-19. L'hypertension artérielle est fréquente chez les patients atteints de formes sévères. Dans une étude de Grasselli et al, les patients hypertendus étaient plus âgés et avaient un rapport PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> plus bas, en faveur d'une sévérité plus importante de l'atteinte pulmonaire. Une étude par Pertrilli et al, a identifié différents facteurs de risque d'hospitalisation : l'âge avancé, l'IMC (index de masse corporelle) élevé, le sexe masculin, l'insuffisance

cardiaque chronique, l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle. Dans une grande étude ayant inclus 1531 patients, âgés en moyenne de 63 ans, hospitalisés en réanimation, une hypertension artérielle était retrouvée chez 49 % des patients, un antécédent de maladie cardiovasculaire chez 21 % des patients, un antécédent de diabète chez 17 % des patients. En général, chez les patients atteints d'une pneumopathie liée à la Covid-19, les facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire incluent un antécédent de maladie cardiovasculaire, un âge avancé et la sévérité de la pneumopathie. En résumé, les facteurs de risque d'atteinte cardiaque aiguë sont les suivants : l'âge avancé, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les cardiomyopathies, le diabète et l'insuffisance rénale chronique [9].

#### **b) Atteinte systémique vasculaire :**

Les présentations cliniques très variées et multi-systémiques observées chez les patients laissent à penser que les formes les plus graves de l'affection s'apparentent plus à une maladie inflammatoire sévère qu'une infection virale. Les résultats d'analyses histo-pathologiques de patients sévèrement atteints indiquent en effet qu'il existe une sur-activation des cellules TCD8 qui ont chargées de granules cytotoxiques (lymphocytes Th17 sécréteurs de diverses IL). Une des hypothèses est que le recrutement de cellules immunitaires, soit par l'infection virale elle-même de l'endothélium ou médiée par des processus immunitaires pourrait entraîner un dysfonctionnement endothélial « généralisé » associé à de l'apoptose. Ceci explique les atteintes ischémiques multiples : SCA, AVC, embolies, ischémie intestinale, gangrènes. Ces craintes viennent d'être étayées par un groupe suisse qui dans une correspondance avec le Lancet a démontré que l'infection virale touchait préférentiellement les cellules endothéliales humaines qui tapissent les différents lits vasculaires de nos organes (poumons, rein, cœur, ...). Ces inflammations vasculaires conduisent à de l'occlusion vasculaire, et à la mort cellulaire [12].

#### **c) Les atteintes cardiaques primaires de la Covid-19 :**

L'expression d'ACE2 par les cardiomyocytes a rapidement fait suspecter la possibilité de myocardites secondaires à l'invasion directe du myocarde par le SARS-CoV-2. Dès le début de la pandémie, de nombreux cas de **myocardites** secondaires à la Covid-19 ont été rapportés. Dans une revue systématique de la littérature, une équipe américaine a observé un taux de diagnostic de myocardite à SARS-CoV-2 confirmée histologiquement d'uniquement 4,5 % parmi des cas fortement suspects sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. La myocardite à SARS-CoV-2 ne semble donc pas être un mécanisme classique d'atteinte cardiaque, et la réaction inflammatoire systémique et l'orage cytokinique qui peuvent survenir au cours de la Covid-19 représentent probablement le principal mode d'atteinte cardiaque. Il semble donc plus correct de parler de myocardite associée à la Covid-19. **Une péricardite** peut également survenir au cours de la Covid-19. Les mécanismes de la péricardite au cours de la Covid-19 ne sont pas clairement élucidés mais on peut au moins suggérer l'atteinte directe du myocarde et du péricarde par le virus qui a été retrouvé dans le liquide péricardique de patients en tamponnade, et la réponse péricardique à la réaction inflammatoire systémique [13].

#### **d) Les atteintes cardiaques secondaires de la Covid-19 :**

Elles représentent la majorité des atteintes cardiaques de la Covid-19 et correspondent aux lésions cardiaques indirectement causées par l'infection, secondaire à des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques, à l'origine de multiples atteintes : lésion myocardique, infarctus du myocarde (IDM), embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes [13].

**Lésions myocardiques et infarctus du myocarde :** Les lésions myocardiques sont fréquemment rencontrées au cours de la Covid-19, en particulier dans les formes les plus sévères. Une méta-analyse portant sur plus de 6 000 patients a retrouvé une prévalence de lésions myocardiques allant de 15 à 42 % selon l'âge et la sévérité de la maladie. Il est intéressant de noter que la présence d'une lésion myocardique au cours de la Covid-19 est associée à une augmentation de la mortalité. Un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) peut être la première manifestation de la Covid-19, sans que le résultat de la PCR SARS-CoV-2 soit toujours connu au moment du diagnostic. Enfin, on peut signaler ici comme autre cause de lésion myocardique la publication de plusieurs cas de syndrome de Tako-Tsubo au cours de la Covid-19 qui peut jouer le rôle de trigger sans qu'aucun mécanisme spécifique ni valeur pronostique particulière n'ait été démontrés pour le moment [13].

**Impact de la Covid-19 sur le cœur droit :** L'atteinte du cœur droit au cours de la Covid-19 est à la fois la conséquence de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, des lésions micro- et macrothrombotiques pulmonaires et de la potentielle atteinte cardiaque directe ou indirecte. Plusieurs études ont démontré que la dilatation et la dysfonction du ventricule droit étaient fréquemment présentes au cours de la Covid-19 et constituaient des facteurs pronostiques indépendants de mortalité chez des patients hospitalisés [13].

**Arythmies :** L'incidence des arythmies ventriculaires chez des patients hospitalisés pour Covid-19 avoisine les 5 % et concerne principalement ceux avec les formes les plus sévères de la maladie. Concernant les arythmies supraventriculaires, la fibrillation atriale est la plus fréquemment rencontrée au cours de la Covid-19. Dans une méta-analyse de 31 études, des auteurs ont démontré qu'une fibrillation atriale au cours de la Covid-19 était associée à une augmentation significative du risque de décès [13].

**Choc cardiogénique :** Un SCA, une myocardite fulminante, une arythmie rapide non contrôlée comme une FA, une TV peuvent s'accompagner d'un choc cardiogénique (CC). Dans le contexte infectieux, l'origine du choc n'est pas toujours clairement définie. Le pronostic du CC reste dans la majorité des cas sombre.

**Aggravation de pathologies cardiaques chroniques :** L'insuffisance cardiaque apparaît comme l'une des plus fréquentes. Qu'elle soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée ou altérée, sa présence entraîne une augmentation significative du risque de développer une forme sévère de Covid-19 et du risque de décès. Cette association est expliquée en partie par le fait qu'ACE2 est up-régulée au sein des cardiomyocytes des cœurs défaillants. Il convient de rappeler ici que, contrairement à ce qui a pu être pensé au début de la pandémie, il n'est pas recommandé d'arrêter les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine au cours de la Covid-19, leur interruption semblant associée à une augmentation du risque de mortalité [13].

#### e) **Les atteintes cardiovasculaires à long terme :**

Au-delà de la phase aiguë, la Covid-19 peut entraîner des conséquences cardiovasculaires à long terme, comme l'a démontré une récente étude américaine. En comparant plus de 150 000 patients ayant contracté une Covid-19 de gravité variable avec plus de 10 millions de sujets contrôles, les auteurs ont observé que les patients avec Covid-19 avaient un risque significativement augmenté de présenter, dans les 12 mois suivant l'infection, une cardiopathie ischémique ou non ischémique, une insuffisance cardiaque, une arythmie, un événement thromboembolique, une pathologie neurovasculaire, une péricardite ou une myocardite. Ces données mettent ainsi en avant le risque d'atteintes cardiovasculaires à long terme après Covid-19 et démontrent l'importance de suivre de manière rapprochée et prolongée les patients après l'épisode infectieux [13].

## 2) Maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) :

L'infection engendrée par le SARS-CoV-2 se résume dans la plupart des cas à un syndrome grippal mais 5 à 10 % des patients développent un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) menant à une hospitalisation. À côté de l'infection respiratoire, le potentiel prothrombotique du virus a fait l'objet de descriptions de cas ou de séries de cas et des hypothèses physiopathologiques ont été formulées. Des premiers cas d'embolie pulmonaire ont été signalés chez des patients de Wuhan hospitalisés en unité de soins intensifs dont l'état respiratoire s'était dégradé secondairement. L'étude rétrospective portant sur 1008 patients de Wuhan, fait état de 10 diagnostics d'embolie pulmonaire confirmés par angio-scanner. Dans une étude portant sur 191 patients hospitalisés dans cette même ville, les auteurs montraient qu'environ 90 % des patients hospitalisés atteints de pneumonie avaient une activité prothrombotique accrue si on en jugeait par l'augmentation des taux de D-dimères. Dans cette étude, les auteurs ont montré qu'un taux de D-dimères élevé (supérieur à 1000 mg/L) était associé à une issue fatale de Covid-19. Dans une autre cohorte rétrospective chinoise de 81 patients hospitalisés en thérapie intensive à Wuhan pour une pneumopathie Covid-19 et ne recevant pas de thrombo-prophylaxie, les auteurs ont systématiquement recherché la thrombose veineuse profonde (TVP) par échodoppler veineux, montrant une incidence de 25 % de la TVP [14]. Depuis, nombreuses d'études sont parues, décrivant de plus en plus des cas d'EP chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 avec une incidence d'EP variable entre 16 et 30%, l'EP était l'incident thrombotique le plus fréquent. Des rapports post-mortem très récents ont en effet confirmé cet état d'hypercoagulabilité associé à l'infection par le SARS-CoV-2, avec principalement des microthrombi pulmonaires [15]. Il est apparu que la maladie Covid-19 pouvait être associée à un sur-risque de thrombose : thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et embolie pulmonaire (EP) mais également thrombose artérielle et thrombose microvasculaire. Des observations de malades thrombosant sous traitement anticoagulant au moins prophylactique ont été rapportées. La prophylaxie s'est imposée chez tous patients hospitalisés et elle est discutée chez les patients ambulatoire [14]. Les patients atteints de Covid-19 sont exposés à plusieurs facteurs de risque connus des événements thromboembolique (ETE) tels que l'alitement, l'hypoxémie, ou encore la présence de cathéters pour les formes les plus sévères. De plus, l'âge et l'obésité, la prévalence des autres facteurs de risque classiques de ETEV tels qu'une pathologie néoplasique active, une insuffisance veineuse, un antécédant de thrombophilie ou d'embolie pulmonaire est rare. Au contraire, il semble que l'ETE associée à la Covid-19 possèdent des facteurs prédisposants propres tels que le sexe masculin, la durée entre le début des symptômes et l'hospitalisation, absence de traitement anticoagulant préventif au cours de l'infection, un syndrome inflammatoire marqué. Afin de corrélérer l'intensité de la coagulopathie associée à la Covid-19 avec le pronostic des patients, Thachill et al, ont proposé la classification CAHA (Covid-19 associated hemostatic abnormalities) qui se décline en 3 stades de sévérité selon le niveau de D-Dimères, le taux de plaquettes et le TP. Une version simplifiée de la classification CAHA utilisant uniquement les D-Dimère a récemment montré sa potentielle utilisation en pratique clinique [16].

Des analyses menées par une équipe suisse ont suggéré que l'infection par le SARS-CoV-2 induit directement (via une toxicité directe virale) ou indirectement (via une inflammation excessive) une dysfonction de l'endothélium vasculaire, augmentant alors le risque de vasoconstriction et de micro-thromboses. Il est donc plausible que l'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste par une endothélite systémique avec une atteinte sévère de la microcirculation. On a pu récemment comprendre le mécanisme de lésion du SARS-CoV-2 grâce aux résultats d'autopsie qui ont été publiés récemment. Le SARS-Cov-2 possède un tropisme vasculaire en attaquant la cellule endothéliale. Les lésions cellulaires provoquées par le virus ressemblent à une vascularite diffuse touchant essentiellement la paroi vasculaire des poumons. La Covid-19 s'associe particulièrement à un syndrome inflammatoire marqué. Cette atteinte inflammatoire de l'endothélium est à l'origine du dysfonctionnement systémique de la microcirculation sanguine dans

plusieurs organes. Il est possible également que la libération massive de molécules inflammatoires (interleukine 2, interleukine 6, 7, granulocyte colony-stimulating factor et tumor necrosis factor alpha) par les cellules immunitaires (« orage cytokinique ») soit responsable du déclenchement de l'activation directe de la « cascade de coagulation ». L'endothélium vasculaire joue un rôle capital dans la régulation du tonus des vaisseaux sanguins et le contrôle de l'hémostase : dans les conditions normales, les cellules endothéliales exercent une fonction anticoagulante prédominante. En réponse à l'inflammation, les cellules endothéliales libèrent le contenu de granules de stockage contenant le « facteur Willebrand », élément nécessaire au bon fonctionnement des plaquettes. De même, elles sécrètent le « facteur tissulaire », une molécule impliquée dans la coagulation. La formation de thromboses pulmonaires est favorisée également par l'hypoxémie associée au syndrome de détresse respiratoire (SDRA) que l'on observe dans les formes sévères de la maladie Covid-19. Cette hypoxie, en augmentant la viscosité sanguine et également les facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie pourrait expliquer une partie de ce sur-risque thromboembolique. Des désordres immunitaires pourraient jouer également un rôle dans la survenue de thromboses [15].

## **6. Manifestations cutanées**

Les atteintes cutanées peuvent être classées en 3 types de manifestations : paravirales, vésiculeuses et vasculitiques [Fig 8 dans les annexes].

### **1) Éruptions paravirales**

Parmi les éruptions paravirales sont décrits, l'exanthème : une des manifestations les plus fréquemment décrites dans la littérature. Typiquement comparables aux exanthèmes visualisés dans les éruptions paravirales classiques, les lésions primaires vont des macules érythémateuses s'effaçant à la vitropression aux papules, plus ou moins prurigineuses. L'éruption apparaît tôt dans l'évolution de la maladie, souvent de manière concomitante à l'apparition des symptômes respiratoires. Ces lésions peuvent être localisées ou être diffuses et associées à un énanthème. L'évolution est spontanément résolutive. L'éruption urticarienne : formée de papules œdémateuses érythémateuses, fugaces, mobiles et très prurigineuses, de distribution souvent étendue. Parfois révélatrices de la maladie, elles apparaissent souvent de manière concomitante aux symptômes respiratoires (dans 50 % des cas). L'éruption urticarienne fait partie des manifestations du Covid-19 les plus décrites. Des cas d'angioœdèmes sont possibles [17].

### **2) Éruptions vésiculeuses**

La lésion primaire est une vésicule de localisation prédominante au niveau du tronc antérieur et postérieur, évoluant rapidement vers des papules croûteuses. L'extension peut se faire également aux membres. Ces lésions sont parfois prurigineuses ou souvent asymptomatiques. Peu d'atteintes des muqueuses ont été rapportées. Le délai médian d'apparition par rapport aux symptômes généraux est de 10 jours. Une infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) et une affection herpétique doivent être exclues, de même qu'une maladie de Grover [17].

### **3) Éruptions vasculitiques**

Les éruptions vasculitiques se caractérisent par 3 types d'éruption : Éruption purpurique, avec apparition de pétéchies purpuriques pouvant être diffuses et le plus souvent asymptomatiques. Pseudo-engelure, où la lésion primaire est une macule érythémato-violacée, voire une papule œdématisée, douloureuse touchant principalement les extrémités (main ou pied). La description de ces lésions a fortement augmenté depuis l'avènement du Covid-19, faisant suspecter un lien avec cette maladie, bien que pas toujours corrélé à un

test PCR positif. Éruption livédoïde, en nombre moindre mais également décrite, cette éruption se présente sous la forme de lésions bleu violacé réticulées, pouvant être fluctuantes. Elle semble s'observer principalement lors des atteintes sévères du Covid-19 et serait due notamment au bas débit sanguin au niveau du système microvasculaire cutané. D'autres éruptions cutanées ont été rapportées, notamment des cas de maladie atypique de Kawasaki (syndrome inflammatoire multisystémique mimant une maladie de Kawasaki) chez de jeunes enfants survenant plusieurs semaines après l'infection par le SARS-CoV-2 (décrite dans plusieurs pays d'Europe et aux États-Unis). Des cas de panniculite à éosinophiles, dyschromie périorbitaire et ulcères buccaux ont été également décrits [17].

#### **4) Lésions acro-ischémiques :**

Observées chez les patients Covid-19 en situation sévère ou critique, se présentent sous forme de lésions cyanotiques périphériques, de livedos réticulées, avec parfois des lésions bulleuses pouvant évoluer jusqu'à la gangrène sèche. Ces lésions semblent secondaires aux conséquences systémiques du Covid-19, en particulier la vasculopathie thrombotique. Des phénomènes microthrombotiques se produisent en effet dans les petits vaisseaux des poumons des patients atteints de pneumonie Covid-19 mais aussi dans d'autres organes, tels que le foie ou les reins [18].

### **7. Manifestations neurologiques :**

Neuro-Covid désigne l'ensemble des atteintes du système nerveux associées à l'infection par SARS-CoV-2. Ce terme regroupe ainsi des entités variées, incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des encéphalopathies, des atteintes neuro-inflammatoires telles que des encéphalites, des myélites et des encéphalomyélites aiguës disséminées, ainsi que des syndromes de Guillain-Barré. La prévalence globale de ces atteintes est estimée à 9/1 000 patients chez ceux atteints de Covid-19, toutes formes de sévérité confondues. Elles touchent 8 à 13 % des patients hospitalisés, et sont à l'origine d'un surrisque de mortalité. Les conséquences en termes de handicap à plus long terme sont encore peu connues à ce jour. Les accidents ischémiques cérébraux représentent 25 à 45 % des atteintes neurologiques associées au Covid-19 avec une prévalence de 1 à 2 % parmi les patients hospitalisés. L'altération de l'état mental est d'autant plus fréquente que l'atteinte respiratoire et/ou systémique de Covid-19 est marquée, puisqu'elle est rapportée pour 3 à 7 % dans les formes non sévères, contre 15 à 39 % dans les formes sévères et jusqu'à 69 % chez les patients pris en charge en soins intensifs. Les symptômes neurologiques apparaissent dans un délai médian de 6 à 9 jours après les premiers signes de Covid-19 et touchent volontiers des sujets âgés ou présentant des troubles cognitifs antérieurs. Par ailleurs, des lésions d'encéphalopathie hypoxique sont également décrites, notamment sur les cas autopsiques. Enfin, des cas d'encéphalopathie postérieure réversible sont rapportés, chez des patients qui en ont les facteurs de risque classiques comme l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale [19].

Certaines données amènent néanmoins à se poser la question d'une atteinte plus spécifique liée au Covid-19. En effet, il a été décrit pour 20 % des patients avec encéphalopathie dans un contexte de Covid-19 sévère un pattern électro-encéphalographique composé de complexes diphasiques de projection antérieure et d'organisation périodique. D'autre part, certaines atteintes microvasculaires cérébrales semblent plus caractéristiques de Covid-19 telles que les lésions micro-hémorragiques de la substance blanche, diffuses ou localisées dans le splenium du corps calleux, ou les lésions diffuses de la substance blanche encéphalique en restriction de diffusion, se rehaussant après injection, et non associées à un aspect typique d'encéphalomyélite aiguë disséminée ou d'encéphalite dans les cas autopsiques. Des aspects de prise de contraste leptoméningée ont également été décrits [19].

Les atteintes neuro-inflammatoires du système nerveux central représentent 4 à 10 % des manifestations neurologiques associées au Covid-19. Elles sont extrêmement variées dans leur présentation clinique et radiologique : méningo-encéphalites, encéphalites limbiques, myélites, méningites ; atteintes classiquement para- ou post-infectieuses telles que l'encéphalomyélite aiguë disséminée, l'encéphalopathie aiguë nécrosante et la leuco-encéphalopathie aiguë hémorragique ou encéphalite de Hurst ; tableaux de myoclonus généralisé, d'autres mouvements anormaux (chorée, akathisie) ou de syndromes parkinsoniens d'apparition aiguë ; tableaux évoquant une atteinte du tronc cérébral avec troubles de la conscience, ophtalmoplégie, ataxie, syndrome pyramidal [19].

Les syndromes de Guillain-Barré représentent 7 à 12 % des manifestations neurologiques associées au Covid-19. L'hypothèse d'une relation causale entre infection par SARS-CoV-2 et syndrome de Guillain-Barré a émergé dès les premiers cas rapportés, renforcée ensuite par des études montrant une augmentation d'incidence du syndrome de Guillain-Barré dans les régions du nord de l'Italie au cours de la première vague, multipliée par un facteur de 3 à 5 en comparaison des années précédentes. Il existe à la phase aiguë de l'infection par Sars-CoV-2 des symptômes de la lignée neurologique ne correspondant pas, dans la plupart des cas, à une atteinte du système nerveux. C'est le cas des céphalées, myalgies et sensations de vertiges ressenties par 20 à 30 % des patients dans les premiers jours de l'infection et qui font le plus souvent partie intégrante du syndrome pseudo-grippal. Il existe par ailleurs des symptômes neurologiques qui persistent ou apparaissent à distance de la phase aiguë de l'infection par Sars-CoV-2 et tendent à se poursuivre plusieurs semaines, voire mois, s'intégrant dans ce qui est parfois appelé "long-Covid" Il s'agit dans la plupart des cas d'une grande fatigue associée à de nombreux signes fonctionnels mal systématisés, au premier rang desquels apparaissent des plaintes cognitives de type mnésique ou attentionnel, des troubles sensitifs subjectifs, des signes cardiothoraciques avec des palpitations et une dyspnée survenant volontiers à l'effort [19].

## **8. Manifestations rénales :**

L'atteinte rénale est un bon reflet des différentes questions qui se posent à ce stade de la pandémie, en particulier concernant la physiopathologie de l'atteinte rénale avec un mystère non encore élucidé sur le rôle propre du virus, de la réponse inflammatoire induite par le virus dans le rein ou des mécanismes plus généraux tels que l'instabilité hémodynamique, l'hypoxie et l'hypercoagulabilité, sans oublier les complications liées aux différentes thérapeutiques. L'atteinte rénale au cours de la Covid-19 a été rapidement décrite, initialement dans les formes graves avec l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, et dans un deuxième temps dans des formes moins sévères avec la présence d'une protéinurie tubulaire. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours de la Covid-19 est une complication dont la fréquence est variable en fonction de la sévérité du tableau clinique. Il n'a pas été décrit d'atteintes rénales dans les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, probablement en raison de l'absence d'études systématiques dans ces cas. L'atteinte rénale dans la Covid-19 est un marqueur pronostique péjoratif pour la survie des patients. La fréquence de l'IRA est très variable en fonction des séries, allant de moins de 5 % des patients jusqu'à plus de 70 %. Une méta-analyse récente portant sur plus de 30 000 patients retrouve une prévalence de l'IRA de 28 % chez les patients hospitalisés et un besoin d'épuration extra-rénale de 9 %. Pour les patients admis en réanimation, 46 % présenteront une IRA et 19 % nécessiteront une épuration extra-rénale. Il est intéressant de constater une diminution de l'incidence de l'IRA ainsi qu'une amélioration du pronostic rénal entre les différentes vagues, traduisant probablement une meilleure prise en charge et prévention de l'IRA. Ceci suggère plus qu'un rôle direct du virus sur l'atteinte rénale, le rôle de facteurs non spécifiques qui expliqueraient l'atteinte rénale. A côté de l'IRA, la protéinurie est apparue rapidement comme une caractéristique de la Covid-19. Plusieurs séries ont confirmé l'existence d'une protéinurie tubulaire dans cette maladie virale. Une hyalinose segmentaire et focale (HSF) de type collapsante et une atteinte tubulaire proximale pouvant aller jusqu'au syndrome de Fanconi [20].

## 9. Manifestations digestives

Le récepteur ACE2 est présent au niveau des cellules alvéolaires mais aussi au niveau du tractus digestif. En effet, il est observé au niveau de la partie supérieure de l'œsophage, mais aussi au niveau des entérocytes de l'iléon et des colonocytes. En outre, le SARS-CoV-2 a également été identifié au niveau hépatique et pancréatique. Le SARS-CoV-2 pourrait également être à responsable d'une atteinte intestinale directe par l'intermédiaire de la réponse inflammatoire. Plusieurs études ont par ailleurs montré la présence du matériel génétique du virus dans les selles (jusqu'à 53 % des patients analysés. Enfin, il est possible que la présence du coronavirus perturbe le microbiote intestinal [21].

### 1) MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES :

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une symptomatologie digestive polymorphe pouvant précéder l'apparition des symptômes respiratoires. Dans la cohorte de 552 hôpitaux chinois regroupant 1099 patients publiée dans le *New England Journal of Medicine*, les auteurs ont observé des nausées ou vomissements dans 5 % des cas et une diarrhée dans 3,8 % des cas. Des cohortes plus récentes suggèrent qu'une diarrhée peut être observée dans 2 à 10 % des cas, voire jusque 39 % dans une cohorte de 140 patients tandis que des nausées ou vomissements était rapportés dans 1 à 17 % des cas. La diarrhée est généralement de courte durée, n'excédant pas 3-4 selles par jour [21] **Tableau 11** dans les annexes.

Dans une série rétrospective chinoise de 1141 cas confirmés de Covid-19, 16 % des patients avaient des symptômes digestifs isolés. Il s'agissait d'une diarrhée dans 37 % des cas et de douleurs abdominales dans 25 % des cas. Dans une autre étude de 204 patients, 51 % avaient une atteinte digestive dont une diarrhée dans 34 % des cas. Les patients ayant des symptômes digestifs avaient un délai d'hospitalisation plus long comparativement à ceux sans symptômes digestifs. Les auteurs ont également observé une corrélation entre la sévérité de l'atteinte respiratoire et l'intensité des symptômes digestifs. Ces éléments sont confirmés par une étude de 651 patients, dont 11,4 % avaient au moins un symptôme digestif. Les patients ayant des symptômes digestifs avaient une maladie plus sévère. L'anorexie semble fréquente. Elle était notée dans 40 à 50 % des cas. Un saignement digestif a été observé dans 4 à 13,7 % des cas. Il est important de prendre en compte ces troubles digestifs chez les patients traités par hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine. En effet, ces molécules peuvent allonger le QT surtout en cas d'hypokaliémie favorisée par la diarrhée [21].

### 2) MANIFESTATIONS HÉPATIQUES :

Des anomalies des tests hépatiques ont été également décrites chez les patients Covid-19. La fréquence de la cytolyse varie selon les séries entre 14,8 à 53,1 % ; l'élévation des transaminases restant modérée dans la majorité des cas. Dans une série de 56 malades, la gamma-glutamyl transférase (GGT) était élevée dans 54 % des cas. Les anomalies du bilan hépatique demeurent légères et transitoires le plus souvent. Elles semblent plus intenses en cas de Covid-19 sévère. Ainsi, dans une cohorte de 99 patients inclus à Wuhan, 43 avaient une cytolyse hépatique dont un patient qui avait une atteinte respiratoire sévère et une élévation de l'ALAT (alanine aminotransférase) à 7 590 U/L. Il n'était pas précisé s'il s'agissait d'une hépatite hypoxique ou d'une atteinte directement liée au Covid-19 [21].

## **10. Manifestations ophtalmologiques :**

La contamination par le SARS-CoV-2 se fait principalement par contact direct ou indirect avec les muqueuses des voies respiratoires. Devant l'observation de rougeurs oculaires chez des patients Covid-19, une contamination par la conjonctive a été évoquée. Une méta-analyse regroupant plus de 1000 patients décrit la présence d'une hyperémie conjonctivale chez 1,1 % de ceux présentant un Covid-19, le taux de conjonctivite étant plus important en cas de Covid-19 sévère (3% dans les Covid-19 sévères versus 0,7 % dans les modérés). Les conjonctivites en lien avec le Covid-19 associent les signes d'hyperémie conjonctivale, chémosis, augmentation des sécrétions et épiphora. Il n'y a pas de signe permettant de distinguer une conjonctivite à SARS-CoV-2 d'une autre étiologie virale. La présence du virus dans la conjonctive ne suffit toutefois pas à prouver une contamination par cette membrane. En effet, des analyses immunohistochimiques faites sur des conjonctives saines et malades ne montrent pas d'expression de l'ECA2 ni de ces corécepteurs supposés être nécessaires à la pénétration cellulaire par le virus. Il est donc peu probable que le virus puisse pénétrer directement la conjonctive. A contrario, une étude rétrospective démontre une proportion plus faible de porteurs de lunettes chez les patients hospitalisés pour Covid-19 par rapport à la population générale (5,8 versus 31,5 %) et argumente donc qu'une protection oculaire diminue le risque de contagion [22]. L'infection par le SARS-CoV-2 a également été évoquée dans une étude rétrospective comme source de sécheresse oculaire même en l'absence de conjonctivite. Il faut être attentif aux complications oculaires des patients sous ventilation aux soins intensifs. Les kératites d'exposition et par extension les kératites infectieuses sont des atteintes sévères potentiellement cécitantes. Des cas de neuropathies optiques ischémiques antérieures, de glaucomes aigus par fermeture de l'angle ou encore d'occlusions vasculaires ont été décrits. Plusieurs types d'atteintes oculaires vasculaires ont été décrits en association avec le Covid-19 : des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), une papillophlébite et une occlusion de l'artère centrale de la rétine. Ces atteintes entrent dans le cadre de la coagulopathie associée au Covid-19 [22].

## **11. Manifestations endocriniennes**

### **1) Atteintes de L'axe hypothalamo-hypophysaire :**

L'axe hypothalamo-hypophysaire (AHH) est central dans les réponses inflammatoires ou de stress lors d'infections virales. L'effet sur la fonction de l'AHH peut être le résultat d'une lésion directe ou indirecte. Une lésion directe peut être liée à l'infection par le SARS-CoV-2 médiée par le récepteur ACE-2 des cellules neuronales provoquant un œdème et une nécrose cellulaires. Les effets indirects sur l'AHH sont médiés par les cytokines : IL1, IL 6 et TNF $\alpha$  activent l'AHH et augmentent par la suite le taux de cortisol sérique [23]. Une augmentation de la prolactine (PRL), de la FSH (hormone folliculostimulante) et de la LH (hormone lutéinisante) sur des échantillons d'autopsie hypophysaire de patients infectés par le SARS-CoV-2. Leow et al, ont signalé l'hypocortisolisme et l'hypothyroïdie centrale comme effets à long terme sur les survivants du SARS. Le syndrome de tempête de cytokines inflammatoires signalé dans le Covid-19 médié par l'IL-6 est également connu pour supprimer le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1). Bien qu'une réduction de l'IGF 1 n'ait pas été démontrée, on a émis l'hypothèse qu'il s'agissait d'un facteur de risque possible d'autisme chez les nourrissons de mères enceintes atteintes de Covid 19 [23].

## **2) Atteintes thyroïdiennes :**

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire. Toute anomalie fonctionnelle thyroïdienne peut entraîner une réponse immunitaire anormale participant à la physiopathologie des manifestations viscérales du Covid-19. L'enzyme de conversion 2 (ACE2), une carboxypeptidase membranaire et un "récepteur" pour le SARS-CoV-2, est présente en particulier sur les cellules folliculaires thyroïdiennes et sur les cellules hypophysaires. Ces données peuvent expliquer les atteintes thyroïdiennes au cours des épisodes infectieux chez les patients atteints de Covid-19 [24].

### **a) Altérations des paramètres fonctionnels thyroïdiens :**

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies des paramètres fonctionnels thyroïdiens chez les patients Covid-19. Chen T et al, rapportent une diminution des concentrations de la TSH et de la T3 chez les patients Covid-19, plus importante dans les formes sévères ayant entraîné le décès des patients par rapport à celle observée chez des patients qui ont survécu à l'épisode Covid-19. Ces anomalies du bilan fonctionnel thyroïdien, fréquentes chez les patients Covid-19, sont le plus souvent transitoires et n'imposent pas de traitement [24].

### **b) Thyrotoxicoses :**

Un épisode de thyrotoxicose auto-immune pourrait être déclenché par l'infection à SARS-CoV-2, plusieurs études épidémiologiques mettent en évidence une prévalence augmentée des thyrotoxicoses secondaires à une thyroïdite "destructrice" subaiguë ou silencieuse chez les patients Covid-19. La prévalence de la thyrotoxicose est corrélée à l'augmentation de la concentration d'IL-6, en faveur d'une thyroïdite secondaire à "l'orage cytokinique" ou à l'atteinte directe des cellules folliculaires thyroïdiennes par le SARS-CoV-2. Muller et al, rapportent également une prévalence élevée de thyrotoxicose (15 %) chez les patients Covid-19 hospitalisés en unité de réanimation pour une atteinte pulmonaire sévère par rapport aux patients Covid-19 hospitalisés en soins intensifs (2 %) ou à ceux hospitalisés en réanimation respiratoire pour une pneumopathie non liée au Covid-19 (1 %). Les auteurs décrivent chez ces patients une "thyrotoxicose à T4" marquée par une T4I normale ou augmentée avec une TSH et une T3I basses : la thyroïdite subaiguë ou silencieuse entraînerait une libération de T4 alors que, chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19, il existe une diminution de la concentration de T3I. Après 2 mois de suivi, 75 % des patients sont euthyroïdiens.

Par ailleurs : une augmentation des complications thromboemboliques et des épisodes de fibrillation auriculaire chez les patients thyrotoxiques est rapportée par Lania et al [24].

### **c) Insuffisance thyroïdienne :**

L'insuffisance thyroïdienne est fréquente, présente chez plus de 20 % des sujets âgés, surtout de sexe féminin, dont le traitement repose sur la lévothyroxine. Dans une étude rétrospective portant sur 3 703 patients Covid-19, van Gerwen et al, n'observent pas d'augmentation du risque d'hospitalisations, de séjours en réanimation respiratoire et de décès chez les 251 patients (6,8 %) présentant une hypothyroïdie traitée par rapport aux patients non hypothyroïdiens. Cela permet d'insister sur la poursuite du traitement substitutif par lévothyroxine chez les patients hypothyroïdiens, en particulier pendant toute la durée d'un éventuel confinement [24].

#### **d) Thyroïdite subaiguë :**

Les patients qui présentent une inflammation de la thyroïde pendant une forme aiguë de la maladie à Covid-19 peuvent présenter une thyroïdite subaiguë persistante plusieurs mois plus tard, malgré un retour à la normale de la fonction thyroïdienne. Cette thyroïdite semble distincte de la thyroïdite subaiguë virale classique. Elle se caractérise par l'absence de cervicalgie et la présence d'un léger dysfonctionnement thyroïdien, et survient plus fréquemment chez les hommes. [23].

#### **3) Atteintes des surrénales :**

Le SARS-CoV-2 produit des peptides viraux qui sont structurellement similaires à l'ACTH (hormone adrénocorticotrope). La réponse immunitaire de l'hôte produit des anticorps contre ces protéines virales qui détruisent également collatéralement l'ACTH de l'hôte, entraînant une insuffisance surrénalienne. Des cas d'hypocortisolisme ont été signalés chez des survivants du SARS qui n'avaient jamais reçu de stéroïdes. La propension du virus SARS-CoV-2 à provoquer une insuffisance surrénalienne a également été étayée par la présence de récepteurs ACE-2 sur la glande surrénale. En dehors de cela, les stéroïdes peuvent s'avérer bénéfiques dans le syndrome d'orage cytokinique en limitant l'inflammation non régulée. Formation de membranes dans les poumons. Les premières revues systématiques ont montré que les stéroïdes ne réduisaient pas les décès dus à la Covid-19, mais entraînaient une augmentation des hospitalisations et retardaient l'élimination virale. L'OMS avait recommandé de ne pas utiliser de corticostéroïdes chez les patients atteints de Covid-19, sauf en cas de choc réfractaire. Les résultats récents de l'essai RECOVERY suggèrent des avantages significatifs avec l'utilisation de stéroïdes chez les patients Covid-19 gravement malades. L'essai a démontré que la dexaméthasone réduisait le risque de mortalité de 17 % chez les patients ventilés. On s'attend à ce que ce résultat qui modifie la pratique profite aux patients. Les implications endocriniennes comprennent le risque de suppression surrénalienne à long terme, d'infections et de dysglycémie due aux stéroïdes exogènes [23].

#### **4) Atteintes pancréatiques :**

L'expression des récepteurs ACE2 sur le pancréas exocrine et les cellules des îlots suggère que le pancréas est sensible au SARS-CoV-2. Les résultats d'autopsie de patients atteints du SARS ont démontré la présence du virus du SARS-CoV-2 dans le pancréas avec une prédilection plus forte pour les cellules des îlots. Yang et al, ont constaté que 20 patients sur 39 ont développé un diabète lors d'un suivi sans antécédents d'utilisation de corticostéroïdes. Il a été signalé que la Covid-19 provoque des lésions pancréatiques exocrines de gravité variable. Wang et al, ont signalé des lésions pancréatiques chez 17 % des 52 patients atteints de la Covid-19 présentant des taux sériques élevés d'amylase ou de lipase et les deux tiers avaient des taux de glycémie anormaux. Baltar et al, ont également trouvé une lipase élevée isolée dans Covid-19. Une étude récente qui a exploré le modèle physiologique du SARS-CoV-2 à l'aide de dérivés organoïdes de cellules souches pluripotentes humaines, a démontré la mort des cellules alpha et bêta en raison d'effets cytotoxiques viraux. Les lésions des cellules des îlots par le SARS-CoV-2 entraînent une hyperglycémie et un diabète aigu [23]. Un rapport de Li et al, ont constaté que 6,4 % des 658 patients présentaient une cétose à l'admission sans cause évidente. Une base de données mondiale (projet CoviDIAB) a été créée pour collecter des informations sur les patients atteints de Covid-19 et d'hyperglycémie. Le diabète reste également un important facteur de risque de maladie grave à Covid-19 et un facteur prédictif de morbidité et de mortalité. Lacobellis et al, ont rapporté que l'hyperglycémie à l'admission était le meilleur prédicteur des résultats radiologiques du SARS-CoV-2 [23].

## 5) Atteintes des gonades :

La présence d'orchite a été signalée dans l'infection par le SARS-CoV-2 et les résultats de l'autopsie ont révélé une destruction des cellules germinales avec des infiltrats lymphocytaires dans les testicules. L'analyse du sperme d'hommes atteints de Covid-19 a montré la présence du SARS-CoV-2, mais son implication clinique ou sa relation avec l'infertilité est inconnue. Des études ont montré un faible taux de testostérone sérique chez les patients Covid-19 par rapport aux témoins. De faibles niveaux de testostérone peuvent servir de marqueur de la maladie et de la gravité de la Covid-19, du moins chez les hommes plus âgés. Chez ces patients, la LH sérique était élevée suggérant une destruction locale. Le gène des récepteurs ACE-2 se trouve sur le chromosome X, ce qui soulève la possibilité d'une activité différente selon le sexe en raison de l'inactivation du chromosome X et de l'empreinte parentale. L'œstrogène et le 17- $\beta$ -estradiol peuvent agir sur des sous-ensembles cellulaires du système immunitaire par des mécanismes épigénétiques entraînant une modulation de l'activité et du nombre des lymphocytes. Cela peut expliquer pourquoi les femmes ont pu éliminer le virus du SARS-CoV-2 plus tôt que les hommes [23].

## 12. Covid-19 et grossesse

La pandémie due à la Covid-19 touche également la femme enceinte. Si la grande majorité des patientes infectées sont peu symptomatiques, environ 10% d'entre elles peuvent présenter une pneumopathie qu'il est important de diagnostiquer et traiter. Les premières données de la littérature suggèrent une prise en charge similaire à celle de la population générale. Il existe un risque plus important d'accouchement prématuré nécessitant d'administrer en cas d'accouchement imminent, des corticoïdes pour la maturation pulmonaire fœtale. Plusieurs publications ont décrit l'évolution clinique des femmes enceintes infectées par le Covid-19 [25]. Chen et al, a rapporté 9 cas de patientes enceintes ayant présenté au 3<sup>ème</sup> trimestre une pneumopathie liée au Covid-19. Toutes ont accouché par césarienne soit pour altération de l'état général ou soit à cause d'une souffrance fœtale aigüe. Aucun décès maternel n'a été constaté. L'analyse du liquide amniotique, du sang de cordon, du frottis de gorge et du lait maternel s'est avérée négative, ceci suggérant l'absence de transmission materno-fœtale du virus. Une méta-analyse publiée par Schwartz sur une série de 38 femmes enceintes chinoises infectées montrent que le Covid-19 entraîne une morbidité et une mortalité chez la femme enceinte qui est moindre que celles d'autre coronavirus comme le SARS ou le MERS. Aucun cas de pneumopathie sévère ni de mortalité maternelle n'est rapporté. Il faut cependant noter une incidence accrue d'hémorragie de la délivrance. La radiographie classique du thorax est peu sensible mais est moins irradiante pour le fœtus (0.0005-0.01 mGy). Le CT scan thoracique est plus irradiant (dose entre 0.01 et 0.66 mGy) et le produit de contraste passe la barrière placentaire mais c'est l'examen diagnostic de choix pour la pneumonie à Covid-19. Une étude italienne propose de réaliser des échographies pulmonaires chez les femmes enceintes afin d'éviter l'exposition aux radiations mais la sensibilité de cette technique n'est pas encore établie. En cas de virémie à Covid-19, il existe des modifications des paramètres d'hémostase pouvant mimer un HELLP syndrome avec une thrombopénie et une cytolyse hépatique. On peut observer aussi une élévation plus importante que l'augmentation physiologique des D-dimères, une chute du fibrinogène, et une fibrinolyse accélérée dans les cas avec un pronostic sévère. Le risque thrombotique est plus important aussi chez les patients infectés par le Covid-19, ce qui amènera à veiller à une bonne hydratation, à utiliser des bas de contention et à administrer de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en cas d'alitement. En cas de césarienne, il est préconisé de maintenir la thromboprophylaxie durant 6 semaines du post-partum. L'utilisation des prostaglandines comme utéro tonique doit être discutée avec les internistes vu leur effet broncho constricteur en cas de pneumonie sévère [25].

## VI. Signes biologiques :

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [26]. Lopez Escobar et al [27], ayant traité 2088 patients a retrouvé une médiane d'hémoglobine de 13,5g/dl chez le groupe des non survivants contre 13,9g/dl chez les survivants. Le taux d'hémoglobine a été corrélé à la survenue de mortalité hospitalière dans cette étude. Quoique peu traitée dans la littérature, l'anémie peut être corrélée à la sévérité de la Covid-19 [28]. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cela. D'abord, le SARS-CoV-2 en interagissant avec l'hémoglobine, attaque l'hème et provoque une hémolyse. Ensuite, le SARS-CoV-2 peut mimer l'action de l'hepcidine en stimulant le taux de ferritine circulant et tissulaire, ce qui induit une diminution du fer sérique et donc une diminution de l'hémoglobine. En conséquence, l'hypoxie est installée car le transport de l'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine est défectueux, et l'hyperferritinémie favorise le stress oxydatif ainsi qu'une réponse inflammatoire exagérée responsable de l'orage cytokinique [29]. Le taux de plaquettes a été identifié comme facteur de risque de survenue de sévérité de la Covid-19, sans pour autant être un biomarqueur performant de sa prédiction. Tao et al a noté un résultat semblable de 193000/mm<sup>3</sup> chez les cas sévères contre 229500/mm<sup>3</sup> chez les cas non sévères. Lopez Escobar et al, ont aussi noté des résultats comparables : un taux de plaquettes de 186000/mm<sup>3</sup> [151000–249000] chez les non survivants contre 210000/mm<sup>3</sup> [163000–270000] chez les survivants. Le taux de plaquettes a été corrélé à la survenue de mortalité. Dans notre étude, la thrombopénie a été notée chez 20 % de l'échantillon étudié. Cette anomalie biologique a été reportée très fréquemment chez les patients atteints de Covid-19. Panyang Xu et al [30], ont conclu à 3 trois mécanismes principaux qui l'induisent à savoir l'inhibition de la synthèse des mégacaryocytes par mécanisme direct en attaquant les cellules souches de la moelle osseuse et indirect car les lésions pulmonaires réduisent la synthèse des plaquettes, le poumon étant un organe potentiellement hématopoïétique ; la diminution par destruction par le système immunitaire ou par consommation plaquettaire ; et l'agrégation plaquettaire et microthrombi obstruant les vaisseaux pulmonaires. La littérature a décrit un taux de leucocytes normal, diminué ou élevé dans l'infection Covid-19, elle a tout de même noté la survenue fréquente d'hyperleucocytose dans les tableaux sévères ou dans une étape plus avancée de la Covid-19. L'étude de Tao et al [31], n'a pas noté de différence significative entre ses 2 cohortes : 6400/mm<sup>3</sup> (Covid sévères) contre 6200/mm<sup>3</sup> (Covid non sévères). De son côté, Lopez Escobar et al a retrouvé des résultats similaires aux nôtres : 8400/mm<sup>3</sup> [5800–12000] chez les non survivants contre 6400/mm<sup>3</sup> [4900–8400]. Une méta analyse faite par l'équipe japonaise de Yamada et al [32], regroupant 18 études de 3278 patients, a révélé que l'hyperleucocytose à l'admission ainsi que la CRP (protéine C réactive) augmentée sont des éléments de mauvais pronostic. D'autre part, l'hyperleucocytose peut aussi témoigner de la surinfection, de la variabilité de la réponse immunitaire interpersonnelle ou encore être le résultat d'un traitement à base de corticoïdes. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la défense primaire contre les infections bactériennes ou fongiques, leur rôle dans les infections virales n'est pas encore bien élucidé [33,34]. Néanmoins, il a été suggéré que ces polynucléaires favorisent la défense antivirale en faisant appel à d'autres populations cellulaires, aux NET (Neutrophiles Extracellular Traps) véritables pièges formés à partir d'une trame de neutrophiles afin de limiter la propagation virale [35]. De plus, l'augmentation des neutrophiles n'est pas seulement observée dans le compte cellulaire périphérique mais aussi dans le parenchyme pulmonaire. Ceci a été noté dans les autopsies post-mortem des patients ayant succombé à la Covid-19, témoignant d'une inflammation à ce niveau. Notons aussi la nature des neutrophiles circulants ; en effet une population de polynucléaires immatures ou non fonctionnels a été décrite chez les cas sévères atteints de Covid-19. Ces populations de neutrophiles affichent des récepteurs CD11b, CD16, CD24, CD34 et CD38 ainsi qu'une diminution d'expression du RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) et de CD64, témoignant d'une activation récente des neutrophiles. La médiane des neutrophiles de la population sévère constatée par Lopez Escobar et al est de 7000/mm<sup>3</sup> [4400-

10100] et celle de Yang et al [36], 7730/mm<sup>3</sup>(+/-5400) et elle plus augmentée que celle notée chez Tao et al [37] : 5200/mm<sup>3</sup>. Il a été conclu à la corrélation statistique de la sévérité avec le taux de neutrophiles ( $p < 0.001$ ), et ce dernier était un très bon biomarqueur de la prédiction de sévérité. La médiane de la population non sévère pour ce même paramètre retrouvée par Tao et al : est de 3600/mm<sup>3</sup> et est de 4500/mm<sup>3</sup> [3200-6300] selon Lopez Escobar et al et elle est diminuée par rapport à celle de Yang et al : 4550mm<sup>3</sup>(+/-210). L'étude de Tao et al a aussi noté une éosinopénie marquée chez les deux sous-groupes de son échantillon de départ, soit 90/mm<sup>3</sup> chez les patients admis sévères et 30/mm<sup>3</sup> chez les non sévères. L'étude de Soni M [38], menée en Inde évaluant le rôle diagnostique et pronostic de l'éosinopénie chez 429 patients a noté la présence de cette dernière chez 79.25% de la population étudiée, avec une médiane de 0.015 éosinophiles /mm<sup>3</sup>. Elle a conclu au fait que ce paramètre soit un élément diagnostique majeur de l'atteinte Covid-19 sans pour autant avoir un rôle prédictif quant à la survie des patients. La médiane des lymphocytes observée par Tao et al est de 870/mm<sup>3</sup> chez les cas sévères contre 1800/mm<sup>3</sup> chez ceux non sévères. Lopez Escobar et al, ont retrouvé une médiane de 800/mm<sup>3</sup> [500-1200] chez les non survivants contre 1100/mm<sup>3</sup> [800-1500] avec un taux de lymphocytes corrélé à la survenue de mortalité hospitalière. Des valeurs différentes de celles de Yang et al : 650/mm<sup>3</sup> chez les cas sévères et 1170/mm<sup>3</sup> chez les cas non sévères. Celle-ci a noté une corrélation statistique entre le taux de lymphocytes et la survenue de sévérité. La lymphopénie est l'élément le plus constant et le plus observé dans l'infection Covid-19, Guan et al [39], dans leur large série de 1099 patients, l'ont notée chez 83.2% de celle-ci. Elle est présente dans les 3 phases de l'infection. La méta analyse de Huang et Pranata a noté que la survenue de la lymphopénie est associée à la survenue de la sévérité, de la mortalité, du SDRA, ainsi que l'admission en soins intensifs. Cette association a été d'autant plus suggérée chez les patients jeunes que ceux âgés [40]. Selon la même étude, la lymphopénie peut être expliquée par la séquestration de cette lignée dans certains organes infectés à savoir les poumons, le tractus digestif ou le tissu lymphoïde, où les récepteurs d'ACE2 sont fortement exprimés [41].

#### **Ratios NLR et PLR :**

Le ratio NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio) représente le nombre de neutrophiles périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques. Le ratio PLR (Plaquette Lymphocyte ratio) représente le nombre de plaquettes périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques. Tous deux sont des biomarqueurs qui renseignent sur l'inflammation systémique chez l'hôte [42]. Utilisés fréquemment en pratique clinique, ces biomarqueurs sont rapides et peu coûteux à calculer, ils ont diverses utilisations en pathologie cardiovasculaire, pulmonaire cancéreuse ou autres [43]. L'étude espagnole de Ruiz et al a retrouvé un ratio de 2.07 chez les cas non sévères contre un ratio de 6.58 chez ceux sévères [44]. Lopez Escobar et al ont retrouvé des valeurs supérieures 8.7 [4.3–14.3] pour les non survivants contre 3.8 [2.5–6.7] pour les survivants [Fig 9 dans les annexes].

La revue systématique de Li et al, ayant regroupé 13 études traitant du rôle prédictif du ratio NLR dans la survenue de la sévérité, a souligné la performance du ratio NLR (AUC= 0,78) et a déterminé un seuil de 4.5 comme valeur seuil de sévérité [45]. Ponti et al quant à eux, ont retrouvé un ratio NLR de 2.973 comme seuil optimal au-delà duquel l'évolution est défavorable [46]. Le ratio NLR est augmenté si le taux de neutrophiles est augmenté ou si le taux de lymphocytes est diminué. Ces deux anomalies sont les plus constatées lors l'infection grave à Covid-19. Le ratio NLR augmenté chez les patients Covid-19 pourrait être expliqué par l'existence d'un tissu endothélial non fonctionnel lors de l'infection virale, qui favoriserait des lésions cellulaires ou même l'apoptose cellulaire. Ce tissu serait corrélé à l'existence de comorbidités telles que le diabète, l'HTA ou les maladies cardiovasculaires [47]. Yang et al ont retrouvé des résultats significativement plus élevés : 436.5 chez les cas sévères contre 176.7 chez ceux non sévères. Des ratios comparables à ceux de l'étude de Ruiz et al : PLR égal à 200 chez la population classée sévère contre 193.3 chez celle classée non sévère.

Une élévation de la CRP dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L). Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH (lactate déshydrogénase) et également des réserves alcalines. Au bilan de crase, le TP (Taux de prothrombine) est diminué (94 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %), pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [26].

Les D-dimères occupent une place centrale dans l'algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire (EP). Le seuil standard de 500 ng/mL a une excellente sensibilité et une excellente valeur prédictive négative (VPN), permettant ainsi d'éliminer en toute sécurité le diagnostic d'EP en cas de probabilité clinique non forte. Nous savons que les D-dimères augmentent de façon physiologique en cas d'inflammation, raison pour laquelle ce seuil standard de D-dimères a été remis en question dans le cadre d'une suspicion d'EP chez les patients atteints par le SARS-CoV-2. L'ERS (European Respiratory Society) a mis en avant ce jour de nombreuses présentations traitant de l'utilisation de nouveaux seuils standard de D-dimères plus élevés pour le diagnostic d'EP dans ce contexte. En effet, une étude néerlandaise monocentrique a inclus 142 patients qui ont présenté une infection à SARS-CoV-2 et dont 20 (29 %) avaient un dosage moyen des D-dimères de 7 219 ng/mL dans le groupe EP versus 1 451 ng/mL dans le groupe sans EP. Cette étude montrait une excellente sensibilité et une excellente VPN pour un seuil de D-dimères à 750 ng/mL dans cette population spécifique de patients atteints de SARS-CoV-2, épargnant chez 13 patients supplémentaires la réalisation d'un examen d'imagerie thoracique et réduisant ainsi l'exposition à une irradiation thoracique inutile. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans une étude française récemment publiée évaluant un autre seuil de D-dimères de 900 ng/mL dans une population de patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. Cette étude montrait que ce seuil de 900 ng/mL avait une excellente sensibilité de 98 %, et ce, quelle que soit la gravité de l'atteinte parenchymateuse. Ainsi, la validation de nouveaux seuils de D-dimères plus élevés ajustés à l'infection à SARS-CoV-2 dans des cohortes de plus grande puissance pourrait être un atout majeur dans les années à venir pour une meilleure épargne d'imagerie thoracique en cas de suspicion d'EP [48]. La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques. La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë). L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif. Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Les patients présentant un syndrome respiratoire aigu présentent les signes suivants : augmentation des D-dimères  $> 1 \mu\text{g/mL}$  et une baisse de TP ; augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes ; hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH ; élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) et TNF- $\alpha$  [26].

## VII. Diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2

Pour affirmer le diagnostic, deux types de techniques peuvent être utilisés : recherche directe sur écouvillons naso- ou oropharyngés et recherche indirecte grâce aux sérologies.

### 1. Le diagnostic viral direct :

Le virus est préférentiellement localisé dans les voies respiratoires supérieures, ce qui fait des écouvillons nasopharyngés (NP) ou oropharyngés des prélèvements non invasifs de choix. Le virus peut également être détecté dans des prélèvements respiratoires invasifs (liquide bronchoalvéolaire, liquide pleural), dans le sang et d'autres matrices en fonction des atteintes cliniques lors de l'infection (écouvillon rectal, liquide céphalo-rachidien...). Les tests diagnostiques doivent avoir une sensibilité élevée et une spécificité proche de 100 % ; leur performance dépend notamment du site de prélèvement, de sa qualité, de la symptomatologie du patient et du kit commercial utilisé. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Haute Autorité de santé (HAS) française recommandent que tout test diagnostiquant le SARS-CoV-2 ayant des valeurs seuils minimales de sensibilité (supérieure ou égale à 80 %) et de spécificité (supérieure ou égale à 97 %) en comparaison au test de référence (RT-PCR NP [reverse transcription polymerase chain reaction], réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse, sur écouvillon nasopharyngé) [1].

#### 1) Amplification des acides nucléiques :

La technique de référence repose sur la détection de l'ARN viral du SARS-CoV-2 par techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sur écouvillon nasopharyngé. Les TAAN validées en France sont la RT-PCR, la RT-LAMP (amplification isothermique sans extraction d'ARN) et la TMA (transcription médiée par l'amplification). Le diagnostic par TAAN s'effectue dans un laboratoire de biologie médicale. La technique est automatisée ou semi-automatisée, et le délai de rendu des résultats par le biologiste peut être de 45 minutes à plusieurs heures, selon la technologie utilisée. Le résultat est qualitatif (positif/négatif) et certains auto-mates de RT-PCR en temps réel fournissent une estimation semi-quantitative de l'ARN viral grâce aux valeurs de Ct (cycle threshold). D'après les recommandations de la Société française de microbiologie, si la valeur de Ct est inférieure ou égale à 33, la présence d'ARN détecté est compatible avec une excrétion virale significative, valeur à adapter à la technique utilisée [1].

Le TAAN validées en Algérie est la RT-PCR (Réaction de Transcription inverse suivie d'une Réaction de Polymérisation en Chaîne en temps Réel). Elle est réalisée sur un prélèvement naso-pharyngé à l'aide d'un écouvillon plongé profondément dans la narine. Dans certaines situations, la RT-PCR peut se faire en milieu hospitalier sur un prélèvement de lavage broncho-alvéolaire, produit d'aspiration endo-trachéale ou de lavage nasal. RT-PCR est prescrite médicalement au cours des 7 premiers jours après l'apparition des signes cliniques. Selon l'instruction ministérielle n° 17/DGSSRH du 10 juin 2020, elle est prescrite chez : Tous les patients répondant à la définition du cas suspect afin de s'assurer qu'il s'agit d'un cas confirmé. Tous les patients répondant à la définition du cas probable même après le début du traitement. Les personnes entrant en Algérie, ressortissants ou étrangers doivent présenter, à leur arrivée, une RT-PCR de moins de 36 heures [49].

Les cas suspects et probables sont définis, selon la note ministérielle n°47 du 27 décembre 2020 :  
**Cas suspect** : Toute personne avec : Au moins un des symptômes majeurs d'apparition aigue suivants : toux, dyspnée, douleurs thoraciques, anosmie ou dysgueusie, sans autre cause évidente. Ou au moins deux

des symptômes mineurs (fièvre, douleurs musculaires, fatigue, rhinite, maux de gorge, maux de tête, anorexie, diarrhée aqueuse, confusion aigüe, chutes répétées), sans autre cause évidente. Ou une aggravation des symptômes respiratoires chroniques (BPCO, asthme, toux chronique...), sans autre cause évidente. Ou toute personne présentant une infection respiratoire aigüe quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant l'une des expositions suivantes : Un contact étroit avec un cas confirmé ou probable de Covid-19, pendant que ce dernier était symptomatique. Toute personne ayant travaillé ou ayant séjourné dans un service hospitalier de prise en charge des cas d'infection Covid-19 [49].

**Cas probable :** Dans la situation où le test de diagnostic virologique n'a pu être effectué pour quelque raison que ce soit : Tout cas répondant à la définition du cas suspect avec des images typiques à l'examen tomodensitométrique thoracique à type d'opacités en verre dépoli [49].

La détection ARN viral est mesurée par la valeur du Ct (Nombre de cycles d'amplification de l'ARN requis pour la production d'un signal fluorescent) ; il s'agit d'une mesure relative de la concentration de la cible amplifiée lors de la réaction PCR (courbe exponentielle).  $Ct < 40$  : reporté positif Il faut suivre les recommandations du kit. Le résultat dépend fortement des variations de la quantité de virus présents dans les prélèvements [49]. La sensibilité peut être estimée entre 56 et 83 %. Dès lors, sur la base de cette estimation de la sensibilité et d'une spécificité excellente à 99 % [50]. Sensibilité : est la proportion de personnes atteintes de la Covid-19 correctement détectées par le test. Plus le test est sensible, moins il comporte de faux négatifs. Spécificité : est la proportion de personnes non atteintes de la Covid-19 qui sont correctement identifiées par le test. Plus le test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs [51].

## 2) Prélèvements salivaires et tests antigéniques

Le prélèvement nasopharyngé, à risque important d'aérosolisation, requiert un personnel qualifié et l'utilisation d'un équipement adapté. Enfin, il peut s'avérer douloureux et difficilement réalisable chez certains patients (enfants, patients non coopératifs) et inconfortable lors des dépistages itératifs (patients hospitalisés, personnel soignant, collectivités). Pour pallier ces inconvénients et les délais de rendu parfois longs de la RT-PCR, des alternatives ont été étudiées [1]. Le diagnostic par RT-PCR sur prélèvement salivaire a été évalué, et plusieurs méta-analyses ont montré des performances comparables à celles du prélèvement nasopharyngé, avec une sensibilité estimée entre 83 et 95 %. Les tests RT-PCR salivaires sont sensibles, simples, indolores et permettent l'autoprélèvement. Il s'agit d'une alternative de choix pour les patients « difficiles » à prélever (tels que les enfants) et pour les dépistages itératifs ; ils ont ainsi pu être déployés en 2021 dans les établissements scolaires et de santé sur recommandation de la HAS. Cependant, cette dernière a rappelé que si les tests RT-PCR salivaires venaient à se substituer aux tests nasopharyngés, ils pourraient omettre 10 à 20 % des sujets infectés par le SARS-CoV-2. Des tests antigéniques (TAG) ont été développés afin de raccourcir le délai de rendu : ils fournissent un résultat qualitatif (positif ou négatif) et rapide (en 15 à 30 minutes). Les TAG sur prélèvement nasopharyngé ont une sensibilité estimée entre 50 et 90 % et une spécificité de 90 à 100 %. Leur sensibilité est meilleure chez les patients symptomatiques et lorsque la charge virale est élevée ( $Ct$  inférieure ou égale à 25). La sensibilité des TAG sur autoprélèvement nasal (« autotests ») est médiocre chez la personne asymptomatique. La positivité des TAG se superpose avec la période de forte contagiosité ; le TAG peut être considéré comme un « test d'infectiosité ».

D'après l'OMS, les TAG nasopharyngés doivent être utilisés en priorité lorsque l'accès aux tests par RT-PCR est limité, chez les individus symptomatiques et chez certains individus asymptomatiques tels que les contacts de cas avérés et les agents de santé [1].

Les tests rapides antigéniques (TDR-Ag) disponibles en Algérie sont de type immunochromato-graphique ou immunofluorescence Basés sur réaction Ag - Ac. La présence de l'Ag est mise en évidence à l'aide d'Ac

spécifique de ces antigènes couplés à une enzyme permettant une réaction colorimétrique sur le test. Il existe plusieurs types : Tests rapides sous forme bandelette, cassette ou savonnette. Tests rapides avec lecteur automatique Ils détectent la protéine N ou S du virus et sont appelés aussi : Point of care. Des tests un peu moins sensibles par rapport à la RT - PCR car ils n'impliquent pas d'étape d'amplification, mais beaucoup plus rapides. Se fait sur prélèvement nasopharyngé. Aucun équipement ou réactifs supplémentaires nécessaires [49]. Un résultat du test TDR-Ag du SARS-CoV-2 positif permet de confirmer le diagnostic de l'infection Covid-19 vu la spécificité du test. Un résultat de TDR-Ag du SARS-CoV-2 négatif ne permet pas d'exclure avec certitude une infection active par le virus de la Covid-19. En cas de forte suspicion, il faut confirmer ce résultat par une RT-PCR vu la sensibilité du test [51].

## **2. Diagnostic indirect : la sérologie**

La production d'anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2 commence, en général, après la première semaine d'infection ; la majorité des patients développent des immunoglobulines spécifiques (IgG et IgM) en dix à quinze jours, qui sont détectables par les méthodes sérologiques. Les IgG persistent alors que le taux d'IgM diminue dès le premier mois. Deux techniques sérologiques sont utilisées : les tests automatisés immuno-enzymatiques de type ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou CLIA (chemiluminescence immunoassay) et les tests immunochromatographiques unitaires. Il existe de multiples trousseaux commerciaux utilisant plusieurs types d'antigènes ; cela pose un problème d'harmonisation. Les antigènes utilisés sont la protéine S et/ou la protéine N. La présence d'IgG anti-N témoigne d'une infection naturelle, mais leur taux sérique décroît en quelques mois ; la présence d'IgG anti-S témoigne d'une infection naturelle et/ou d'une vaccination et elle persiste plus longtemps. Le résultat d'IgG anti-S est standardisé et rendu en BAU/mL (binding antibody units par millilitre [unités OMS]) à l'aide d'un facteur de conversion propre à chaque fournisseur [1].

Il existe deux types de tests sérologiques en Algérie : Test automatisable ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay), c'est le test de 1<sup>ère</sup> intention. Tests rapides (TRD : Test Rapide de Diagnostic. TROD : Test Rapide d'Orientation de Diagnostic, Ce sont des tests basés sur une technique immuno chromatographique). La production d'IgM et/ou d'IgG n'étant détectable chez les patients symptomatiques qu'à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, les tests sérologiques ne sont donc pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de Covid-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes. Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas. En effet, il n'y a pas de corrélation établie entre la production d'anticorps et la présence du virus infectieux. Spécificité > 95 %. Résultat négatif (patients asymptomatiques ++) ne signifie pas absence d'infection par le SARS-CoV-2 à cause de prélèvement trop précoce (< j 7) ou trop tardif (disparition) ou faible taux d'anticorps ou pas de production [49].

## VIII. Prise en charge :

Le traitement du Covid-19 est symptomatique et adapté en fonction des signes cliniques observés. En cas de fièvre ou de douleurs diffuses, le paracétamol est le traitement de première intention. Les patients avec des maladies chroniques ne doivent pas stopper leur traitement de fond sans avis médical ; il n'y a pas lieu de recommander l'arrêt systématique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des sartans, des corticoïdes oraux ou inhalés quand ceux-ci sont pris en traitement de fond. En l'état actuel des connaissances, l'usage curatif des corticoïdes est délétère chez les patients ayant une forme de Covid-19 non oxygène-requérante et est donc contre-indiqué dans ce contexte. Il n'y a aucune indication à un traitement antibiotique en dehors d'une infection bactérienne documentée. Enfin, une anticoagulation en prévention de la maladie thromboembolique veineuse est indiquée chez les patients alités ou qui bénéficient d'une oxygénothérapie [1].

Les traitements antiviraux sont classés en deux catégories : l'immunothérapie passive, comprenant les anticorps monoclonaux de synthèse et les anticorps polyclonaux du plasma de personnes convalescentes ; les antiviraux directs par action antagoniste sur une structure virale (inhibiteur de l'ARN d'une protéase virale). De nombreux anticorps monoclonaux et molécules antivirales sont en cours d'évaluation et sont susceptibles d'intégrer l'arsenal thérapeutique dans le futur. Certains de ces traitements peuvent être administrés en prévention dans le cadre de la préexposition ou en postexposition immédiate pour limiter l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque. Il est recommandé d'inciter les patients immunodéprimés éligibles à un traitement préventif de Covid-19 à en bénéficier autant que possible et en fonction du variant dominant [1] **Tableau12** dans les annexes.

### 1. Prise en charge ambulatoire du Covid-19

Lorsque l'évaluation du patient conclut à une possible prise en charge ambulatoire, celle-ci associe traitement curatif spécifique, isolement et mesures thérapeutiques associées.

#### 1) Traitement curatif spécifique :

##### a) Association d'antiviraux : nirmatrelvir-ritonavir :

HAS française recommande l'utilisation de l'association antivirale nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®) par voie orale pour une durée de cinq jours en traitement curatif de Covid-19 chez les patients adultes à risque de forme grave ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et dans les cinq jours après le début des symptômes. Sont concernés, quels que soient leur âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque de forme grave (en particulier cancer en cours de traitement, polyopathie, trisomie 21 ou certaines maladies rares) ou les patients âgés de 65 ans ou plus avec des facteurs de risque de développer une forme grave (diabète, obésité, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, insuffisance respiratoire). Ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] inférieur à 30 mL/min) et en cas d'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le cytochrome P3A4 ou inducteurs de celui-ci [1].

### **b) Anticorps monoclonal :**

L'anticorps monoclonal sotrovimab (Xevudy®) est indiqué pour le traitement des patients atteints de Covid-19 avec le variant Omicron BA.1 seulement (car il perd toute activité sur le variant Omicron BA.2) qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et à risque d'évoluer vers une forme sévère. L'administration parentérale de cet anti-corps, réservée à l'usage hospitalier, nécessite une admission de courte durée. L'association nirmatrelvir-ritonavir conserve une activité contre la sous-lignée BA.2 du variant Omicron, contrairement au sotrovimab. La réalisation d'un criblage de mutations systématique afin d'orienter le choix thérapeutique pourrait s'avérer utile, mais le délai nécessaire à sa réalisation et la surreprésentation actuelle de la sous-lignée BA.2 vont à l'encontre de cette stratégie. En pratique courante, l'association nirmatrelvir-ritonavir doit être utilisée autant que possible et le sotrovimab rester plutôt réservé aux cas d'immunodépression profonde (notamment dans les suites d'une transplantation d'organe solide ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) et/ou de contre-indication à l'utilisation du nirmatrelvir-ritonavir, d'autant plus si la réponse vaccinale est insuffisante. La prédominance actuelle de la sous-lignée Omicron BA.2 limite désormais l'utilisation du sotrovimab. L'association d'anticorps monoclonaux tixagévimab-cilgavimab (Evusheld®), qui conserve une activité sur la sous-lignée BA.2, peut éventuellement être une alternative au sotrovimab dans les mêmes indications et uniquement si la réponse vaccinale est insuffisante. Cette utilisation doit être évaluée au cas par cas et fait l'objet d'une demande d'autorisation d'accès compassionnel [1].

### **c) Durée d'isolement variable selon le statut vaccinal :**

Les patients ayant reçu un schéma vaccinal complet doivent être isolés durant sept jours à partir de l'apparition des symptômes. La levée de l'isolement est possible à partir de J5 si le test antigénique est négatif et en l'absence de symptômes cliniques depuis au moins 48 heures. Les patients non vaccinés ou ayant un schéma vaccinal incomplet doivent, quant à eux, être isolés pendant dix jours à partir de l'apparition des symptômes. La levée de l'isolement est possible à partir de J7 si la RT-PCR ou le test antigénique est négatif et en l'absence de symptômes cliniques depuis au moins 48 heures [1].

## **2) Mesures thérapeutiques associées :**

### **a) L'oxygénothérapie à domicile :**

Est possible si le débit en oxygène nécessaire est inférieur ou égal à 3 L/min, situation survenant principalement en relais d'une hospitalisation. L'oxygénothérapie est plus rarement initiée à domicile. Dans tous les cas, une évaluation clinique périodique s'impose, ainsi que l'apprentissage par le patient et son entourage de l'autosurveillance oxymétrique avec un saturomètre [1].

### **b) L'anticoagulation :**

Préventive est indiquée chez les patients alités ou bénéficiant d'une oxygénothérapie à domicile : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose isocoagulante en l'absence de contre-indication (par exemple, énoxaparine 4 000 UI/j en injections sous-cutanées), dont la dose est adaptée à l'indice de masse corporelle (IMC) ; héparine non fractionnée (HNF) à dose isocoagulante par voie sous-cutanée, en cas d'insuffisance rénale. La durée totale de l'anticoagulation préventive à domicile est de sept à dix jours, à réévaluer selon la balance bénéfice-risque et l'évolution clinique [1].

### **c) La surveillance clinique :**

Est renforcée entre J6 et J12 (notamment chez les plus de 65 ans et ceux ayant des comorbidités) ; les patients doivent connaître les signes pouvant évoquer une aggravation ou la décompensation d'une comorbidité. Un suivi plus rapproché peut être organisé en téléconsultation ou via une plateforme de télésuivi [1].

## 2. Prise en charge hospitalière du Covid-19

Le patient atteint du Covid-19 nécessitant une hospitalisation doit bénéficier d'une prise en charge bien codifiée.

### 1) Traitement curatif spécifique :

#### a) Anticorps monoclonaux :

L'anticorps monoclonal sotrovimab (Xevudy®) est indiqué pour le traitement des patients atteints de Covid-19 avec le variant Omicron hospitalisés mais qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie, et à risque d'évoluer vers une forme sévère. Pour les patients oxygénorequérants hospitalisés, la seule combinaison d'anticorps monoclonaux recommandée est l'association casirivimab-imdévimab (Ronapreve®). Avec l'augmentation des infections par la sous-lignée BA.2 du variant Omicron, il reste possible d'utiliser précocement la combinaison d'anticorps monoclonaux tixagévimab-cilgavimab (Evusheld®) dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès compassionnel chez les patients hospitalisés à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie et ayant une réponse vaccinale insuffisante [1].

#### b) Plasma de convalescent :

Son utilisation doit être réservée aux patients porteurs d'une lymphodéplétion B profonde responsable de l'absence de réponse humorale et présentant une forme sévère ou persistante de Covid-19. Son indication est classiquement validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire [1].

#### c) Prévenir la transmission croisée :

Il est nécessaire de respecter les précautions standard d'hygiène ainsi que les précautions complémentaires « gouttelettes » par le port d'un masque à usage médical et « contact » par l'utilisation d'une surblouse à usage unique en cas de contact direct avec un patient. En cas de geste invasif ou à risque d'aérosolisation (oxygénothérapie à haut débit, intubation orotrachéale, aspiration trachéale), les précautions complémentaires « air » s'appliquent, avec le port d'un appareil de protection respiratoire type FFP2 ainsi que des lunettes de protection [1].

### 2) Mesures thérapeutiques complémentaires :

Des objectifs cliniques de surveillance doivent être établis lorsque le patient est admis en secteur d'hospitalisation conventionnelle. Ils permettent une réévaluation régulière de l'état du patient.

#### a) Oxygénothérapie :

Le taux de SpO<sub>2</sub>, contrôlé par la mesure de la pression artérielle en oxygène si nécessaire, est le moyen le plus sensible pour évaluer la gravité initiale et repérer une dégradation respiratoire. L'objectif de SpO<sub>2</sub> est de 92 à 96 % (voire 88 à 92 % en cas d'insuffisance respiratoire chronique), avec une fréquence respiratoire cible inférieure à 30 cycles/min et un débit d'oxygène inférieur à 6 L/min. Un avis est demandé auprès du réanimateur si ces critères ne sont pas atteints, se doit d'être complétée par une kinésithérapie respiratoire adaptée : réalisation d'exercices de mobilisation diaphragmatique pour lutter contre le collapsus alvéolaire. Il est également possible de proposer le décubitus ventral nocturne et diurne (par séances d'une heure) selon les capacités et habitudes du patient [1].

#### b) Corticothérapie :

Systémique a ainsi été la première à être évaluée et a démontré un bénéfice chez les patients oxygénorequérants : réduction de la mortalité à 28 jours, de la durée d'hospitalisation et de l'évolution vers l'indication d'une ventilation invasive en comparaison au standard de soins seul. Le bénéfice semble être

confirmé au-delà du cinquième jour du début des symptômes. La molécule recommandée est la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j par voie intraveineuse ou orale pour une durée de 5 jours au minimum et 10 jours au maximum. Elle est stoppée sans décroissance 24 heures après le sevrage de l'oxygène. En cas d'indisponibilité de la dexaméthasone, la prednisone à la dose équivalente de 40 mg/j ou la méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j pendant 10 jours avec une décroissance en 3-4 jours peuvent être des alternatives [1]. Selon l'instruction ministérielle N° 22 du 03 Aout 2020 relative à la prescription de la corticothérapie chez les cas de Covid-19, il est demandé dans le cadre de la prévention des complications inflammatoires tardives de la Covid-19, de prescrire de la corticothérapie du 6<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour de l'apparition de symptômes [52] (**Tableau 13** dans les annexes).

#### **c) Anticorps monoclonal anti-IL-6 :**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 ; il inhibe la fixation de l'IL-6 à son récepteur membranaire et soluble. Son utilisation précoce en association avec la corticothérapie chez les patients atteints de forme sévère (SpO<sub>2</sub> inférieure à 92 %) avec des marqueurs d'inflammation systémique élevés (CRP supérieure à 75 mg/L) a démontré un bénéfice sur la réduction de la mortalité à 28 jours, de la durée d'hospitalisation et de l'évolution vers la ventilation mécanique. Ce bénéfice reste controversé selon les études. En pratique, son utilisation doit faire suite à une discussion collégiale pour les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ayant un état inflammatoire marqué en l'absence d'amélioration après 48 heures de prise en charge incluant la dexaméthasone [1].

#### **d) Anticoagulation préventive :**

Systématiquement adaptée en hospitalisation. On utilise une HBPM de type énoxaparine à 4 000 UI/j, ou tinzaparine à 4 500 UI/j par voie sous-cutanée. La dose d'énoxaparine doit être majorée à 6 000 UI par jour en cas d'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et à 4 000 UI deux fois par jour si l'IMC est supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>, en cas de cancer actif, d'antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ou en cas d'oxygénothérapie à haut débit (supérieur ou égal à 4 L/min). En cas d'insuffisance rénale (DFG inférieur à 30 mL/min), une HNF doit être utilisée à la dose de 5 000 UI, 2-3 fois par jour par voie sous-cutanée. Cette prévention doit être poursuivie au minimum 7-10 jours et être réévaluée selon le risque hémorragique et thrombotique [1].

### **3. Prise en charge des formes graves de Covid-19**

La forme grave du Covid-19 se manifeste majoritairement par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) motivant l'admission du patient en unité de soins critiques. La prise en charge associe alors un traitement symptomatique de la défaillance respiratoire, des traitements spécifiques du SARS-CoV-2 et les traitements des défaillances d'organes extra-respiratoires [1].

#### **1) Prise en charge de la défaillance respiratoire :**

L'infection par le SARS-CoV-2 est principalement marquée par une défaillance respiratoire hypoxémique. Les formes les plus sévères s'intègrent dans le cadre d'un SDRA de gravité modérée (rapport PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> compris entre 100 et 200 mmHg) à sévère (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mmHg) selon les critères diagnostiques de Berlin (**Tableau 7** dans les annexes).

#### **a) Oxygénothérapie non invasive :**

plusieurs modalités d'oxygénothérapie non invasive sont possibles en fonction de la sévérité : pour les atteintes les moins sévères, c'est le masque à haute concentration qui est privilégié, jusqu'à 15 L/min ; L'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHDN) permet, quant à elle, une correction des hypoxémies plus profondes grâce à un débit d'oxygène plus élevé (jusqu'à 60 L/min), une FiO<sub>2</sub> plus précise et plus élevée, un « lavage » de l'espace mort anatomique par l'oxygène, et une légère pression positive dans les voies

aériennes (effet PEP [pression expiratoire positive]). L'OHDN améliore l'hématose et diminue le recours à l'intubation orotrachéale comparativement à l'oxygénothérapie simple. Son utilisation doit être strictement encadrée et le patient scrupuleusement surveillé, car les patients ne répondant pas à cette technique doivent être intubés en urgence. De plus, l'OHDN peut être à l'origine d'une aggravation de l'atteinte respiratoire si le patient ventile à haut volume courant, avec des lésions pulmonaires auto-induites (patient-self induced lung injury, P-SILI) ; La ventilation non-invasive (VNI) via un masque facial a l'avantage d'appliquer une pression positive dans les voies aériennes. L'utilisation de la VNI n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'OHDN et, bien qu'associée à une diminution de l'intubation orotrachéale, elle reste moins bien tolérée par les patients sur le plan du confort. C'est pourquoi les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de l'OHDN en première intention, éventuellement associée à de la VNI chez les patients avec hypercapnie, signes modérés de lutte respiratoire ou tendance au dérecrutement des bases pulmonaires. Chez les patients les plus hypoxémiques, le posturage en décubitus ventral (DV) peut être initié durant la ventilation spontanée. Il permet principalement d'homogénéiser les rapports ventilation/perfusion, d'améliorer le recrutement alvéolaire et de mieux drainer les sécrétions trachéo-bronchiques. Chez les patients répondeurs, l'amélioration de l'oxygénation est visible à partir de 3 heures et permet de diminuer le recours à l'intubation [1].

### **b) Ventilation mécanique invasive :**

Chez les patients avec les SDRA à SARS-CoV-2 les plus sévères, ou en cas d'échec des techniques non-invasives se traduisant par une augmentation du travail respiratoire (signes de lutte respiratoire, polypnée, hypoxémie persistante voire s'aggravant), le recours à la ventilation mécanique invasive est nécessaire. Après intubation, la ventilation doit respecter les principes de la « ventilation protectrice » : Le volume courant doit être compris entre 4 et 6 mL/kg de poids idéal théorique et la pression expiratoire positive (PEP) initiale entre 8 et 10 cmH<sub>2</sub>O. L'objectif est de maintenir une pression de plateau (P<sub>plat</sub>) inférieure à 30 cmH<sub>2</sub>O et une pression motrice (P<sub>plat</sub>-PEP) inférieure à 15 cmH<sub>2</sub>O ; La fréquence respiratoire doit rester dans la grande majorité des cas entre 15 et 30/min, et être ajustée sur un objectif de PaCO<sub>2</sub> (pression artérielle en dioxyde de carbone) compris entre 35 et 45 mmHg ; La FiO<sub>2</sub> est réglée pour un objectif de saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) comprise entre 92 et 96 %. Une sédation profonde, voire une curarisation, peuvent être nécessaires à la phase initiale (une fois les réglages avancés du ventilateur effectués, vérifiés et au besoin modifiés). Elle permet une meilleure adaptation entre patient et ventilateur, diminuant ainsi les asynchronies et les lésions pulmonaires et diaphragmatiques auto-induites (P-SILI), toutes deux sources de prolongation de la ventilation mécanique et de morbidité. Toutefois, les traitements sédatifs et les curares sont à manier avec précautions car ils sont pourvoyeurs de complications au long cours (allongement de la durée de ventilation mécanique, délirium, amyotrophie, parésie, etc.). Comme chez les patients vigiles, la ventilation en décubitus ventral est une des pierres angulaires du traitement dans les formes les plus sévères. Recommandé chez les patients avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 150 mmHg, le décubitus ventral doit être initié le plus précocement possible et pour une durée d'au moins 12 à 18 heures par jour. Ce posturage d'un patient sédaté, voire curarisé, doit s'accompagner des précautions habituelles pour éviter dommages cutanés (escarres) et complications liées à la procédure (extubation accidentelle, déperfusion, etc) [1].

### **c) ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) :**

Pour des patients ayant une hypoxémie réfractaire malgré l'introduction de toutes ces thérapeutiques ou ayant des difficultés ventilatoires (P<sub>plat</sub> > 30 cmH<sub>2</sub>O) malgré l'utilisation de curare, du décubitus ventral et l'optimisation des réglages du ventilateur, l'indication d'une assistance extracorporelle de type ECMO veino-veineuse peut être discutée comme thérapie de sauvetage. Sa mise en place se décide au cas par cas avec une équipe de soins critiques référente [1].

#### **d) Le sevrage ventilatoire :**

des patients atteints de défaillance respiratoire à Covid-19 est compliqué pour diverses raisons : Les durées de ventilation sont souvent longues et les patients exposés à des sédations prolongées ; Le tropisme neurologique du SARS-CoV-2 contribue à des états d'agitation et de réveils pathologiques à l'arrêt des sédations, nécessitant parfois leur reprise pour plusieurs jours avant de pouvoir initier le sevrage du respirateur ; Le passage d'un mode ventilatoire contrôlé (« le ventilateur fait tout ») à un mode assisté (« le malade déclenche le ventilateur ») s'accompagne d'une augmentation du travail respiratoire et potentiellement de la réapparition de signes de détresse respiratoire si les lésions pulmonaires ne sont pas suffisamment guéries ; Enfin, après plusieurs jours, voire semaines, de sédation et/ou de curarisation, les patients présentent une fonte musculaire importante qui complique l'autonomisation respiratoire (faible ampliation thoracique, diminution des capacités de toux, difficulté de maintien de la posture, etc.). Dans les cas de sevrage les plus complexes, le recours à une trachéotomie transitoire s'impose parfois pour faciliter les séances de déventilation de durée croissante au fil des jours. Une stratégie de réhabilitation intensive doit être initiée dès l'arrêt des sédations et jusqu'au service d'aval de la réanimation pour lutter contre les effets de l'alitement et de la ventilation passive. Cette stratégie inclut notamment une kinésithérapie respiratoire et motrice intensive et un suivi psychologique [1].

### **2) Traitements spécifiques de l'infection grave à SARS-CoV-2**

Le Covid-19 étant une infection virale, de nombreux traitements à vocation antivirale et/ou immunomodulatrice ont été étudiés, en particulier dans les formes sévères à critiques. Peu de molécules ont finalement prouvé leur efficacité clinique chez les patients atteints de formes sévères ou critiques de Covid-19 hospitalisés en unité de soins critiques.

#### **a) Corticothérapie :**

le traitement spécifique de l'infection à SARS-CoV-2 repose avant tout sur la corticothérapie systémique. En effet, l'administration de 6 mg par jour de dexaméthasone pendant 10 jours a montré une diminution de la durée de ventilation mécanique et de la mortalité à J28, sans survenue d'événements indésirables graves. Des données préliminaires, monocentriques et/ou rétrospectives, suggèrent qu'une posologie plus élevée (jusqu'à 16 mg/j), ou qu'une administration de fortes doses de méthylprednisolone pourrait être plus efficace que 6 mg/j de dexaméthasone. Ces données doivent toutefois être confirmées dans des essais randomisés bien conduits avant de modifier le schéma actuellement recommandé [1].

#### **b) Molécules à effet anti cytokinique :**

Tocilizumab, anticorps anti-récepteur de l'IL-6, administré à la dose de 8 mg/kg, pourrait avoir un intérêt pour lutter contre « l'orage cytokinique » des formes les plus sévères. Plusieurs méta-analyses rapportant une diminution de la mortalité à J28 et du recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients sous ventilation non-invasive (OHDN ou VNI). Des données préliminaires suggèrent que l'efficacité du tocilizumab pourrait être supérieure en cas d'administration précoce (avant le 10<sup>e</sup> jour). Le sarilumab, autre anticorps bloquant les récepteurs de l'IL-6, n'a pas démontré d'efficacité. Enfin, l'utilisation de l'anakinra, antagoniste des récepteurs de l'IL-1, pourrait diminuer le recours à l'intubation chez les patients sévères non encore ventilés de façon invasive ; le niveau de preuve chez les patients de réanimation reste néanmoins faible, reposant sur des études rétrospectives ou des cohortes non randomisées de faibles effectifs [1].

#### **c) Absence d'efficacité des autres traitements :**

d'autres traitements efficaces in vitro ou in vivo chez des patients ayant des formes non critiques de Covid-19, n'ont pas montré d'efficacité clinique chez les patients de réanimation : L'administration de plasma de convalescent; Les antiviraux tels le remdesivir ou l'association lopinavir/ritonavir ; L'hydroxychloroquine (sous-groupes composés des patients de réanimation de l'étude Solidarity de l'OMS) ; Les immunomodulateurs comme l'interféron (sous-groupe de l'étude Solidarity de l'OMS) [1].

### **3) Les autres grands principes de prise en charge :**

#### **a) Traitement de la défaillance multiviscérale :**

Des défaillances d'organes non respiratoires (hémodynamique, rénale) surviennent chez environ un tiers des patients infectés au SARS-CoV-2 admis en soins critiques. Leur prise en charge est symptomatique et non spécifique de Covid-19. Le traitement de la défaillance hémodynamique comporte ainsi une expansion volémique guidée par le monitoring du débit cardiaque et l'administration d'amines vasopressives pour un objectif de pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg [1].

#### **b) Anticoagulation :**

La thromboprophylaxie par héparine [HBPM], ou [HNF] en cas de contre-indication) est particulièrement importante. En effet, les événements thrombotiques sont fréquents en cas de Covid-19 sévère à critique (de 30 % à 85 % des patients). Ils sont dus à un état d'hypercoagulation induit par l'inflammation et à un tropisme particulier du SARS-CoV-2 pour l'endothélium vasculaire. Selon les recommandations du Groupe Français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT), la thromboprophylaxie repose sur une dose préventive biquotidienne d'HBPM chez les patients à risque élevé et sur une dose curative d'HBPM chez les patients à risque très élevé [1].

#### **c) Prévenir le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique :**

Les patients avec les SDRA à Covid-19 les plus sévères, ventilés de manière invasive, sont particulièrement à risque de développer une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). L'incidence des PAVM varie entre 30 et 60 % des patients avec SDRA à Covid-19, et jusqu'à 80 % des patients sous assistance circulatoire de type ECMO. Il convient donc d'être particulièrement vigilant aux mesures de prévention de la PAVM [1].

## **4. Prise en charge des MTEV**

### **1) Selon les recommandations Algériennes :**

Selon l'instruction ministérielle N°09 du 16 Avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du Covid-19, un traitement anticoagulant peut être envisagé dans les situations suivantes : 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 : une héparine à bas poids moléculaire (HBPM) à dose isocoagulante le plus précocement possible, exemple : énoxaparine 4000 UI/jour pour un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et 6000 UI /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 insuffisants rénaux 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 cru dosage des D- dimères. Patient au stade sévère avec lésions pulmonaires étendues et signes d'insuffisance respiratoire et/ou risque thrombo-embolique élevé : à doses curatives, prescrire sous surveillance clinique et dosage des D-dimères, une HBPM : énoxaparine à 100 UI/Kg/h par voie sous-cutanée. Ou Tinzaparine 175 UI/Kg/24h par voie sous cutanée [54].

## 2) Selon les recommandations françaises :

Une anticoagulation prophylactique à dose standard pendant 7 à 14 jours, soit réservée aux patients ambulatoires à haut risque, présentant une réduction significative de la mobilité associée à un autre facteur de risque parmi : IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, âge > 70 ans, cancer actif, antécédent personnel d'évènement thromboembolique veineux, ou chirurgie majeure dans les 3 derniers mois. Les patients qui nécessitent une oxygénothérapie à domicile sont à considérer comme hospitalisés [55].

Chez les patients hospitalisés non sévères, nécessitant une oxygénothérapie à 6 L/min ou moins, administration d'une thromboprophylaxie à dose standard. Les patients sous anticoagulant au long cours le changement pour une anticoagulation parentérale est à envisager pour limiter les interactions médicamenteuses et permettre d'ajuster les doses si nécessaire. Chez les patients sous antivitamines K, l'INR (International Normalized Ratio) doit être surveillé de façon rapprochée. Les patients atteints d'une forme sévère de la Covid-19, nécessitant une oxygénothérapie à plus de 6 L/min ou une ventilation mécanique, reçoivent au moins une anticoagulation prophylactique à dose intermédiaire avec surveillance de taux de D-dimères toutes les 24-48 heures pendant les 7 à 10 premiers jours, période au cours de laquelle la plupart des événements thrombotiques surviennent [55] (**Tableau 14** dans les annexes).

Chez les patients présentant un très haut risque thrombotique, défini par un taux de D-dimères > 5 µg/mL ou une augmentation rapide des D-dimères (par exemple, une augmentation de 100% en 24-48h à partir d'une valeur > 2 µg/mL), initier une anticoagulation prophylactique à dose thérapeutique et de débiter une stratégie diagnostique de la thrombose. Les patients sous ECMO, l'utilisation d'un protocole d'anticoagulation dédié ciblant une anticoagulation à dose thérapeutique. Chez les patients Covid-19 en réanimation, une stratégie séquentielle associant une intensification de la thromboprophylaxie initiale pendant 7 à 10 jours, puis une diminution secondaire du niveau d'anticoagulation à dose prophylactique standard. Les HBPM dont l'élimination est moins dépendante de la fonction rénale, comme la tinzaparine ou la daltéparine, peuvent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale [55].

La numération plaquettaire, le taux de prothrombine et le taux de fibrinogène peuvent aider à diagnostiquer une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), bien que ces conditions soient peu fréquentes chez les patients atteints de la Covid-19. La CIVD est associée à un risque hémorragique accru et doit donc inciter à réduire le niveau d'anticoagulation. Le fibrinogène, élevé à la phase aiguë de la maladie, peut diminuer l'efficacité de l'héparine et entraîner une augmentation des doses nécessaires. La diminution du taux de fibrinogène peut entraîner un surdosage en héparine non fractionnée et des complications hémorragiques. Chez les patients sévères, surveillance de ces paramètres (numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène) fréquemment pendant la phase aiguë de la maladie, par exemple toutes les 24-72 heures. Chez les patients non sévères (oxygénothérapie ≤ 6 L/min), la numération plaquettaire doit être contrôlée une à deux fois par semaine pour détecter une TIH si l'héparine non fractionnée à dose standard est utilisée [55] (**Tableau 15** dans les annexes).

Dans tous les autres cas de patients hospitalisés, une thromboprophylaxie à dose standard est indiquée jusqu'à la sortie de l'hôpital. Chez les patients sévères présentant un état inflammatoire intense, l'HNF à dose intermédiaire et thérapeutique est surveillée par un dosage de l'activité anti-Xa. Si l'HNF est utilisée, un niveau cible d'anti-Xa de 0,5-0,7 UI/mL, sans dépasser 0,5 UI/mL pour la dose intermédiaire. Si une HBPM est utilisée, surveiller le niveau anti-Xa maximal (4 heures après la troisième injection) pour la dose intermédiaire et thérapeutique afin d'éviter un surdosage. Le taux d'anti-Xa définissant un surdosage est différent pour chaque molécule, par exemple 1,5 UI/mL pour l'énoxaparine ou la tinzaparine. Après la sortie de l'hôpital, une thromboprophylaxie prolongée devrait être décidée au cas par cas [55].

### 3) Selon les recommandations internationales :

#### a) Pré-hospitalisation :

Chez les patients non hospitalisés présentant des indications cliniques pour un traitement anticoagulant et éligibles pour recevoir certains médicaments antiviraux contre la Covid-19, il existe un potentiel d'interactions médicamenteuses importantes, en particulier avec le facteur Xa direct oral inhibiteurs (apixaban, rivaroxaban, édoxaban) qui peuvent augmenter la biodisponibilité de ces anticoagulants et, à leur tour, peuvent augmenter le risque de saignement chez les patients. Bien que les patients qui prennent un AOD puissent être remplacés par un antagoniste de la vitamine K (AVK) tel que la warfarine, ce qui permettrait de surveiller l'effet anticoagulant avec un test de rapport international normalisé (INR), cette approche est problématique en raison de la variabilité accrue de l'INR dans patients atteints d'une pneumonie Covid-19 nouvellement diagnostiquée, associée à la courte durée de traitement de 5 jours des médicaments antiviraux tels que Paxlovid<sup>R</sup>, d'autant plus que l'inhibition disparaît environ 3 jours après l'arrêt de Paxlovid<sup>R</sup>. Sauf indication contraire, les médicaments pouvant interagir doivent être gérés pendant au moins 7 jours à partir du moment de l'initiation de Paxlovid. L'utilisation temporaire d'HBPM est également une option potentielle pour certains. Poursuite l'anticoagulation spécifique à l'héparine chez les patients ayant des indications antérieures. Les agents hépariniques, y compris les HBPM, ne doivent pas être initiés chez les patients ambulatoires atteints de Covid-19. Les patients dans les programmes « d'hospitalisation à domicile » avec un besoin d'oxygène supplémentaire d'au moins 2 L/min et une immobilité peuvent être envisagés pour une thromboprophylaxie primaire (par exemple, l'énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée par jour) s'il est déterminé qu'ils présentent le même risque que les patients hospitalisés atteints d'une maladie de gravité modérée. Une vaste étude de cohorte rétrospective a suggéré que l'utilisation antérieure d'antiplaquettaire chez les patients qui ont développé le Covid-19 était associée à une diminution du risque de thromboembolie veineuse (TEV) ou de mortalité. En tant que tel, le traitement antiplaquettaire doit être poursuivi chez les patients ambulatoires atteints de Covid-19 s'il existe une indication clinique, mais ne doit pas être initié chez les patients non hospitalisés atteints de Covid-19 [56].

#### b) Période d'hospitalisation :

**1- Patients modérément malades :** Patients modérément malades hospitalisés pour Covid-19 dans des établissements de soins non intensifs ne nécessitant pas de soutien d'organes et qui ont un saignement faible risque, et besoin d'oxygène supplémentaire ou ont une saturation en oxygène réduite ( $\leq 93\%$  à l'air ambiant) sont des candidats idéaux pour l'anticoagulation thérapeutique à l'héparine comme thromboprophylaxie [56].

**2- Femmes enceintes et post-partum :** Toutes les patientes ante-partum hospitalisées pour Covid-19 doivent recevoir une dose standard de thromboprophylaxie à l'héparine, de préférence avec de l'HBPM. Pour les patientes enceintes modérément malades, une thromboprophylaxie à dose thérapeutique empirique, de préférence avec de l'HBPM, doit être envisagée sur une base individuelle. Pour les patients à haut risque hémorragique (par exemple, placenta prævia), l'HNF par voie intraveineuse doit être envisagée. En cas de morbidité continue, ou chez les patientes jusqu'à 6 semaines après l'accouchement, une prophylaxie prolongée après la sortie de l'hôpital peut également être envisagée, en particulier en cas de score IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) élevé et/ou de D-dimère élevé, avec faible risque de saignement [56].

**3- Enfants :** Des études observationnelles indiquent que, tout comme la population adulte, les enfants de moins de 18 ans hospitalisés avec la Covid-19 présentent un risque accru de maladie thromboembolique ainsi qu'un phénotype de syndrome inflammatoire multisystémique (SIMS). Un précédent groupe de recommandations cliniques consensuelles pour la thromboprophylaxie anticoagulante chez les enfants

hospitalisés pour Covid-19 a suggéré l'utilisation d'une thromboprophylaxie sous-cutanée d'HBPM deux fois par jour ciblée pour atteindre un niveau d'anti-Xa, 4 h après la dose de 0,2 à <0,5 U/ml (en l'absence de contre-indications) en association avec une thromboprophylaxie mécanique utilisant des bas de compression séquentiels lorsque cela est possible. Cette recommandation incluait les enfants atteints de SIMS et D-dimère nettement élevé ou ceux présentant des facteurs de risque cliniques supplémentaires de MTEV [56].

**4- Insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale aiguë :** Des études suggèrent que l'incidence et l'intensité des présentations d'hypercoagulabilité sont plus élevées chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec insuffisance rénale chronique (IRC), qui elle-même prédispose les patients aux complications cardiovasculaires. Les présentations vont de la thrombose artérielle à la MTEV (en particulier l'embolie pulmonaire), la thrombose rénovasculaire, la CIVD et la défaillance des organes cibles. L'incidence de la MTEV peut atteindre 36 % chez les patients des unités de soins intensifs (USI). De plus, la coagulopathie et la mortalité globale chez les patients atteints de Covid-19 avec IRC peut être aggravée par ses comorbidités cardiovasculaires préexistantes et son âge avancé. Enfin, une insuffisance rénale aiguë (IRA) peut être observée chez plus de 19 % et jusqu'à 63 % des patients hospitalisés atteints de Covid-19 et est associée à un risque de décès plus de 3 fois plus élevé, en plus d'autres résultats indésirables. Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves pour suggérer des stratégies anticoagulantes spécifiques chez les patients Covid-19 atteints d'IRC ou d'IRA, les études observationnelles et les essais cliniques soutiennent l'utilisation de doses prophylactiques standard d'HBPM (par exemple, énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée par jour) ou d'HNF (5 000 UI sous-cutanée deux ou trois fois par jour) si le débit de DFG moins de 30 ml/min. Chez les patients Covid-19 non gravement malades qui répondent aux critères d'héparine à dose thérapeutique, les doses thérapeutiques d'HBPM (par exemple, l'énoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour) peuvent être l'agent préféré jusqu'à un DFG de 30 ml/min. Pour un DFG de 15 à 29 ml/min, il convient d'envisager un ajustement de la dose rénale d'HBPM à la fois pour la prophylaxie (par exemple, l'énoxaparine 30 mg par voie sous-cutanée par jour) ou le traitement (par exemple, l'énoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 24 heures ou 0,5 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour). L'agent parentéral de choix pour les patients ayant une DFG < 15 ml/min doit être l'HNF, qui ne nécessite pas d'ajustement rénal pour les doses prophylactiques (HNF 5000 UI par voie sous-cutanée deux fois par jour) ou pour la posologie thérapeutique standard (bolus de 80 UI/kg par voie intraveineuse suivi de perfusion 18 d'UI/kg/h, surveillée par les taux d'héparine anti-Xa ou par le temps de thromboplastine partielle activée [TCA]). De manière générale, en raison de sa forte dépendance à la clairance rénale, le fondaparinux doit être évité dans cette population, de fonction rénale fluctuante ou avec une DFG < 30 ml/min [56].

**5- Obésité :** L'obésité est un facteur de risque connu de thrombose, où il existe une forte corrélation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les taux de MTEV. Ce risque thrombotique est particulièrement observé dans la Covid-19. Le tissu adipeux chez une personne obèse est métaboliquement actif car les adipocytes produisent de l'interleukine (IL-6) et d'autres cytokines prédisposant à un état prothrombotique. Dans les cas de Covid-19, l'obésité prédispose à d'autres problèmes car le tissu adipeux, en particulier la graisse viscérale, exprime le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et il a donc été suggéré un réservoir pour le virus du SARS-CoV-2. Les essais d'anticoagulants à dose thérapeutique chez des patients atteints d'une maladie modérée ou critique due à la Covid-19 n'ont pas rapporté de données de sous-groupe d'obésité ; cependant, dans toutes les études primaires, l'IMC moyen ou médian était d'environ 30 kg/m<sup>2</sup>. Chez les patients hospitalisés Covid-19 atteints d'obésité de classe I (IMC 30– 35 kg/m<sup>2</sup>), le dosage de la thromboprophylaxie peut utiliser une faible dose (prophylactique) d'HBPM (par exemple, énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée par jour) ou d'HNF (par exemple, 5000 UI par voie sous-cutanée deux ou trois fois par jour). Patients hospitalisés pour Covid-19 avec une obésité de classe II ou supérieure (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) qui ne répondent pas aux critères d'héparine à dose thérapeutique peuvent être considérés pour des héparines à dose augmentée soit en utilisant une dose intermédiaire fixe d'HBPM (par exemple,

énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour) ou un régime d'HBPM basé sur le poids (par exemple, énoxaparine 0,5 mg/kg sous-cutané deux fois par jour), ce qui est généralement supérieur d'environ 50 % aux doses correspondantes pour les patients non obèses. Traitement de la MTEV associée à la Covid-19 chez les obèses suit la population non-Covid-19 : la posologie en fonction du poids (par exemple, l'énoxaparine 1 mg/kg deux fois par jour) doit être poursuivie pendant la durée standard [56].

**6- Patients hospitalisés avec un traitement antithrombotique :** Pour les patients recevant un AVK tel que la warfarine, la coagulopathie au Covid-19 peut se manifester par un allongement de l'INR, qui est associé à une élévation du D-dimère et, par conséquent, à la gravité de la maladie et augmentation de la variance des mesures de l'INR. Un vaste essai multiplateforme ainsi que d'autres essais ont mis en évidence que, l'utilisation d'un traitement antiplaquettaire présente un risque accru de saignement. Sur la base de ces observations, les patients auxquels des AVK ont été prescrits ces médicaments à l'hôpital dans la plage d'INR cible prescrite et l'INR doit être surveillé fréquemment. En cas d'instabilité de l'INR, il faut envisager de passer à des héparines à dose thérapeutique pendant l'hospitalisation. Un traitement antiplaquettaire doit être envisagé chez les personnes nécessitant une anticoagulation thérapeutique pour la thromboprophylaxie car ce groupe présente un risque élevé de saignement. Pour les patients qui recevaient auparavant un traitement antiplaquettaire, la décision de poursuivre ou d'interrompre un traitement anticoagulant doit être basée sur une évaluation individuelle des facteurs de risque de thrombose et d'hémorragie ; par exemple, de poursuivre le traitement antiplaquettaire chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu récent ou chez ceux porteurs d'un stent coronaire [56].

**7-Thromboprophylaxie à l'héparine dans les contextes critiques :** Trois études observationnelles ont comparé l'utilisation de la thromboprophylaxie à l'héparine, à l'absence de thromboprophylaxie à l'héparine chez des patients hospitalisés pour la Covid-19, dont un faible pourcentage (< 10 %) contenait des patients en soins intensifs. Deux de ces études ont montré une diminution de la mortalité avec une dose prophylactique d'HBPM/HNF par rapport à l'absence de thromboprophylaxie à l'héparine, avec une réduction du risque absolu de décès de 4,4 % dans une étude. L'utilisation d'HBPM ou d'HNF à dose prophylactique doit être fortement envisagée chez les patients Covid-19 hospitalisés et gravement malades afin de réduire le risque de TEV ou de décès. Les patients atteints de Covid-19 hospitalisés dans un service médical sous anticoagulation thérapeutique qui développent de grave maladie et nécessitent un transfert aux soins intensifs, il serait prudent de passer d'une dose thérapeutique d'HNF/HBPM à une dose prophylactique d'héparine, sauf si le patient a confirmé une thrombose, une fibrillation auriculaire ou une autre indication d'anticoagulation thérapeutique. L'essai chez des patients gravement malades atteints de Covid-19 a comparé l'utilisation d'un traitement d'appoint avec de l'aspirine à faible dose ou du clopidogrel ou d'autres inhibiteurs de P2Y12 et n'a trouvé aucun avantage dans l'amélioration du critère de jugement principal de la survie et de l'absence de soutien des organes à 21 jours avec les différentes classes d'agents antiplaquettaires. Cependant, il y a eu une amélioration significative du résultat secondaire de la mortalité toutes causes jusqu'à la sortie [56].

**8-Prise en charge de la thrombose aiguë chez les patients hospitalisés Covid-19 :** Les principes de prise en charge des épisodes thrombotiques aigus à l'hôpital chez les personnes atteintes de pneumonie à la Covid-19 doivent être les mêmes que ceux de la prise en charge de la thrombose chez les autres patients hospitalisés ; c'est-à-dire l'utilisation d'une anticoagulation parentérale et la prise en compte d'un filtre temporaire de la veine cave inférieure en cas de contre-indication absolue à l'anticoagulation. Pour les patients hospitalisés pour Covid-19 avec un événement thrombotique aigu, l'utilisation d'HBPM ou d'HNF doit être envisagée avec une dose thérapeutique basée sur le poids à raison de deux doses quotidiennes comme agent préféré [56].

**9- Prise en charge de la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) :** Pour les patients hospitalisés Covid-19 suspectés de thrombocytopénie induite par l'héparine avec/sans thrombose (TIH/TTIH) ou ayant

confirmé TIH/TTIH, les principes de traitement doivent suivre ceux des populations hospitalisées non-Covid-19, à savoir un traitement initial avec un agent parentéral sans héparine (par exemple, un inhibiteur direct de la thrombine par voie intraveineuse tel que l'argatroban ou le fondaparinux pentasaccharidique, administré à des doses de traitement de 5 à 10 mg par voie sous-cutanée par jour ajustées en fonction du poids), suivi d'une fois de warfarine à dose ajustée le diagnostic est confirmé et la numération plaquettaire s'est stabilisée. Bien que les anticoagulants oraux directs (ACOD) aient été utilisés pour traiter le TIH/TTIH dans les populations non hospitalisées pour la Covid-19, ils doivent être évités comme traitement initial chez les patients hospitalisés pour la Covid-19 en raison du potentiel important d'interactions médicament-maladie et médicament-médicament avec des médicaments antiviraux ainsi que le manque potentiel d'efficacité des ACOD par rapport aux agents parentéraux chez les patients hospitalisés Covid-19 [56].

### **c) Période de sortie post-hospitalière :**

Bien que les premiers rapports rétrospectifs aient suggéré un faible risque d'événements indésirables post-hospitalisation et de mortalité jusqu'à 45 jours chez les patients hospitalisés pour Covid-19, un vaste registre prospectif a révélé un taux sur 90 jours d'accidents thromboemboliques artériels et veineux. D'environ 3,2 % et un taux de mortalité toutes causes confondues de 4,8 %. Des études suggèrent que les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires classiques ou des comorbidités rénales, un séjour en USI ou un score de risque IMPROVE VTE de 4 ou plus ou un score de 2 ou 3 plus un D-dimère élevé : le modèle de IMPROVE- DD VTE, sont associés à un risque accru d'événements thrombotiques et de mortalité dans la période suivant la sortie, qui bénéficierait probablement d'une thromboprophylaxie prolongée à l'héparine pendant 10 à 42 jours après la sortie, selon la gravité. Les héparines parentérales (HBPM et HNF) sont préférées aux ACOD chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19 en raison du potentiel d'instabilité de l'INR avec la warfarine et des interactions médicament-médicament et maladie-médicament, ainsi que d'une perte potentielle d'efficacité. Cependant, l'anticoagulation orale en faveur des ACOD est préférée pendant au moins 3 à 6 mois chez les patients atteints de TEV confirmé, avec la possibilité de prolonger le traitement si le risque de récurrence de la TEV est élevé. Patients hospitalisés peuvent passer des héparines parentérales à un traitement anticoagulant oral par ACOD ou warfarine à la sortie de l'hôpital [56].

## **IX. Démarche diagnostique et thérapeutique du Covid-19 conformément aux instructions du ministère de la santé**

### **1. En matière de démarche diagnostique**

Cette démarche diagnostique repose sur un faisceau d'arguments basés sur :

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

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

- Opacités en verre dépoli avec aspect en plage /nodulaire,
- Condensations avec aspect en bande /nodulaire,

- Crazy paving : réticulations au sein du verre dépoli.

L'absence d'anomalies parenchymateuses, n'exclut pas une infection Covid-19 dans les 3 premiers jours d'apparition des symptômes.

La certitude diagnostique est apportée par la positivité :

- de la RT-PCR qui reste l'examen de référence
- des tests sérologiques (anticorps) validés à partir du 7<sup>ème</sup> jour du début de symptômes [54].

## **2. En matière de démarche thérapeutique**

### **1) Concernant le traitement Hydroxychloroquine + Azithromycine**

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

- 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 [54].

### **2) 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 (médiateurs pro inflammatoires) qui se traduit par une aggravation à partir du 6<sup>ème</sup> 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 FR > à 30 cycles/mn,
- critère oxymétrique : saturation partielle en oxygène (Spo2) inférieure ou égale à 90% sous 6l d'O<sub>2</sub>/mn (par voie nasale)
- critères biologiques : CRP supérieure à 10 mg /L
- 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 Méthylprednisolone 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 [54].

### **3) 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 :

- 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 poids moléculaire à doses iso-coagulantes le plus précocement possible,
- Patient au stade sévère avec lésions pulmonaires étendues et signes d'insuffisance respiratoire et/ou risque thrombo-embolique élevé, prescrire, sous surveillance clinique et dosage des D-Dimères, une HBPM.

Ne sont pas éligibles au traitement anticoagulant, les personnes suivants : Patients asymptomatiques, symptomatiques bénins (sans dyspnée et sans atteinte radiologique) [54].

### **3. Ventilation mécanique en cas de SDRA**

#### **Buts du support ventilatoire :**

Corriger l'hypoxémie ; réduire l'acidose respiratoire ; réouverture des alvéoles collabées ; maintenir les alvéoles ouvertes en fin d'expiration ; stratégie de ventilation protectrice.

#### **a) Corriger l'hypoxémie**

**a. Objectifs :** PaO<sub>2</sub> 60 mmHg ; SpO<sub>2</sub> entre 88-92%

**b. Moyens :** Ventilation à volume contrôlée (VAC), sédation ne permettant aucun cycle ou déclenchement spontané, si nécessaire curarisation. Augmentation de la FiO<sub>2</sub> et de la PEP par titration. Manœuvre de recrutement et décubitus ventral. Circulation extracorporelle ECMO.

#### **b) Réduire l'acidose respiratoire**

**a. Objectifs :** Tolérer une hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> jusqu'à 60 mm Hg) et une acidose (PH jusqu'à 7,25).

**b. Moyens :** Augmentation de la fréquence respiratoire entre 20 et 34 cycles/minute et maintenir un volume courant 6ml/Kg de poids idéal (voir ventilation protectrice).

#### **c) Réouverture des alvéoles collabées**

**a. Objectifs :** Amélioration de la compliance pulmonaire ; baisser une pression de compliance inférieur à 15 mmHg et maintenir une pression de plateau inférieur à 28 mmHg.

**b. Moyens :** Augmentation de la PEP par titration jusqu'à 20 cmH<sub>2</sub>O. Manœuvres de recrutement : monter la PEP de + 5 cmH<sub>2</sub>O tous les 3 cycles respiratoires jusqu'à attendre une pression de plateau maximum de 40 cmH<sub>2</sub>O, puis garder cette pression pendant 10 cycles respiratoires, puis revenir au niveau de PEP initial. Décubitus ventral : pendant 12 h par 24 heures.

#### **d) Maintenir les alvéoles ouvertes en fin d'expiration.**

**a. Objectifs :** Maintenir la PEP supérieur au point d'inflexion inférieur de la courbe P/V

**b. Moyens :** PEP la plus élevée possible

#### **e) Stratégie de ventilation protectrice**

**Moyens et objectifs :** Volume courant 4-6 ml/Kg poids idéal et pression de compliance inférieur à 15 mm Hg pour éviter le volo trauma (sur-distension alvéolaire). Pression de plateau inférieur à 30 mm Hg pour éviter le Baro trauma (hyperpressions). PEP la plus élevée possible pour éviter l'atelectrauma. Réglage combiné de la PEP avec la FiO<sub>2</sub> pour éviter des FiO<sub>2</sub> supérieures à 60%.

## X. Prévention

### 1. Vaccins :

En date du 29 mars 2022, près de 350 candidats vaccins recensés par l'OMS étaient en cours de développement, parmi lesquels plus de 150 évalués chez l'homme. Cinq vaccins contre le SARS-CoV-2 sont autorisés en Europe : deux sont des vaccins à ARNm (le vaccin BNT162b2 [Pfizer-BioNTech, Comirnaty] et le vaccin mRNA1273 [Moderna, Spikevax]) ; deux autres sont des vaccins à vecteur viral de type adénovirus (le vaccin ChAdOx1 nCoV19 [AstraZeneca-université d'Oxford, Vaxzevria] et le vaccin Ad26.COV2. S [Janssen]) ; Enfin, le vaccin NVX-CoV2373 (Novavax, Nuvaxovid) est à pseudoparticules virales avec adjuvant (Matrix-M) [1]. Les vaccins à ARN messager sont composés d'ARNm codant la protéine Spike du SARS-CoV-2 enveloppé par une couche lipidique qui permet la fusion avec la membrane de la cellule réceptrice, facilite ainsi son entrée dans le cytoplasme de la cellule, et protège également l'ARNm des enzymes de dégradation. Les vaccins à vecteurs viraux utilisent une souche virale génétiquement modifiée afin de produire dans l'organisme la ou les protéine(s) d'intérêt du virus cible. Les vaccins protéiques, les plus récents, deux types de technologie se distinguent : vaccins à sous-unités protéiques ou à pseudoparticules virales. La vaccination jouerait un rôle majeur dans la protection contre les formes sévères et qui serait moins sensible aux mutations des variants [1].

Le vaccin actuellement disponible en Algérie est un vaccin à vecteur viral (adénovirus : Sputnik V, Gam-COVID-Vac) qui permettra à l'organisme de fabriquer des anticorps protecteurs. Ce vaccin ne contient pas le virus et ne peut pas donner la maladie. Une consultation pré vaccinale est recommandée afin de vérifier l'absence de contre-indication temporaire ou définitive. Des réactions après la vaccination sont possibles comme avec les autres vaccins mais elles sont le plus souvent bénignes (fièvre, douleurs et rougeur locale, myalgies) et passagères [58] (**Tableau 16** dans les annexes).

### 2. Complications des vaccins : VITT

Le syndrome VITT (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) a été identifié à la suite de deux premières publications rapportant la survenue d'événements thromboemboliques graves après administration du vaccin ChAdOx1 nCoV19 (AstraZeneca-université d'Oxford, Vaxzevria). Cette présentation clinique est similaire à celle des thrombopénies induites par l'héparine, avec la détection fréquente d'anticorps anti-PF4 et parfois des tableaux de coagulation intravasculaire disséminée. Les fréquences rapportées varient en fonction des pays, du vaccin utilisé mais aussi de la moyenne d'âge (moins fréquent chez les personnes âgées) [1].

Le VITT survient généralement 4-21 jours après la première dose du vaccin AZ, chez des personnes en bonne santé, sans antécédents thrombotiques ni comorbidités prédisposantes et dont l'âge est compris entre 18 à 65 ans, plus fréquemment de sexe féminin même si cela doit être confirmé. L'hémogramme documente une thrombopénie (plaquettes sanguines souvent comprises entre 10-20 000/ $\mu$ L). Le fibrinogène est généralement mesuré entre 1,0-2,0 g/l (fourchette normale 2,0-4,0). Les D-Dimères sont fortement majorés (4.000-60.000 ng/ml (valeur normale <500  $\mu$ g/L)). La recherche des anticorps anti-héparine/PF4 doit être faite par un test ELISA, le test immunologique au latex étant souvent négatif. Il est important d'être vigilant chez tout patient présentant des plaintes suspectes de thrombose, de s'informer d'une vaccination récente (date et type de vaccin) et de réaliser une mise au point appropriée (hémogramme, dosage des D-Dimères, imagerie appropriée, recherche d'anticorps anti-

héparine/PF4). Une élévation isolée des D-dimères (multiples étiologies), une thrombopénie isolée (pseudothrombopénie ou thrombopénie vraie préexistante ou induite par la vaccination) ne sont pas inhabituelles parmi les personnes vaccinées et ne devraient pas être abusivement interprétées comme un VITT [60].

D'un point de vue thérapeutique, il est recommandé de ne pas transfuser des plaquettes sanguines malgré la thrombopénie (comme dans la TIH). Les directives disponibles suggèrent d'administrer des immunoglobulines intraveineuses (1g/kg pendant 2 jours), d'éviter le recours aux héparines et de privilégier d'autres anticoagulants non-hépariniques. L'administration de corticostéroïdes et le recours aux échanges plasmatiques peuvent être envisagés.

La prise en charge des thromboses veineuses cérébrales est souvent complexe. Ces dernières se compliquent fréquemment d'hémorragie, de telle sorte qu'une prise en charge dans des structures qui disposent d'un service de neurochirurgie est recommandée. La mortalité est élevée (>30 %).

Une anticoagulation prudente tenant compte de la numération plaquettaire est recommandée.

En cas d'hémorragie cérébrale majeure, un traitement neurochirurgical est nécessaire, associé à l'administration, dans ce contexte très particulier, de plaquettes. Une thrombectomie doit être tentée si l'état se détériore. Pour les patients qui développent une thrombose, un traitement anticoagulant (sans héparines) doit être instauré pour une durée de minimum 3 mois, certainement jusqu'à normalisation des plaquettes et disparition des anticorps anti-héparine/PF4 [60] (**Fig 13** dans les annexes).



## **2. PARTIE PRATIQUE**

## I. INTRODUCTION

La Covid-19 est responsable d'une atteinte le plus souvent respiratoire, mais d'autres manifestations sont possibles (neurologique, cardiovasculaire, digestive, etc.) ainsi que la potentielle décompensation d'une maladie chronique. Les formes asymptomatiques et paucisymptomatiques sont les plus fréquentes, permettant une prise en charge en ambulatoire. On distingue les formes sans signe de gravité et celles associées à une forme grave d'emblée ou nécessitant secondairement une hospitalisation du fait de la progression vers une forme sévère ou critique. Une telle évolution est favorisée par l'âge avancé et les comorbidités sous-jacentes.

L'association entre une infection au Covid-19 et les événements thrombo-emboliques veineux a été rapidement rapportée dès les premières semaines de l'épidémie. En effet, la Covid-19 est associée à un état d'hypercoagulabilité responsable de complications thromboemboliques fréquentes notamment l'embolie pulmonaire avec des conséquences importantes sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique. La survenue d'une embolie pulmonaire chez les patients atteints du covid-19 peut être fatale et constitue un défi pour les cliniciens car les symptômes peuvent être similaires et se confondre avec ceux d'une pneumopathie Covid-19.

La prévalence a été plus forte lors de la première vague, avec une remontée bien plus faible lors de la deuxième et la troisième vague, soulignant les résultats d'une prise en charge plus adaptée et probablement le caractère plus inflammatoire que thrombogène du variant Delta. L'angioscanner pulmonaire est l'examen de choix chez le patient Covid-19 suspect d'embolie pulmonaire. Un traitement anticoagulant prophylactique est indiqué chez tout patient Covid-19 hospitalisé. L'absence d'étude épidémiologiques locales sur le sujet d'où la nécessité d'estimer la fréquence et la gravité des complications thrombo-embolique au cours de l'épidémie Covid-19, dans le but de connaître la prévalence de cette complication grave chez les patients hospitalisés, et décrire les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et paracliniques ainsi que les modalités de prise en charge locales, nous avons réalisé cette étude.

## **II. Matériels et méthodes :**

### **1. Type d'étude :**

Etude rétrospective et descriptive, mono-centrique

### **2. Population d'étude :**

Les patients consécutifs atteints de Covid-19 confirmée et qui ont développé une embolie pulmonaire aigue hospitalisés à l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat au cours du troisième épisode épidémique majeur du 01 juillet au 31 octobre 2021.

### **3. Les critères de l'étude :**

#### **1) Critères inclusion :**

1. Covid-19 confirmée par RT-PCR ;
2. Embolie pulmonaire aigue confirmée par un angio-scanner thoracique ;
3. Hospitalisation au sein de l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat (hôpital dédié exclusivement à la prise en charge des malades covid-19) au cours du troisième épisode épidémique majeur du 01 juillet au 31 octobre 2021.

#### **2) Critères de non inclusion :**

1. Refus du patient ou de son entourage de participer à l'étude

### **4. Objectifs :**

#### **1) Objectif principal :**

Evaluer la prévalence de l'embolie pulmonaire aigue chez les patients hospitalisés pour covid-19.

## **2) Objectifs secondaires :**

1. Décrire les caractéristiques de la population d'étude
2. Décrire les particularités de l'embolie pulmonaire.
3. Dégager les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients.
4. Décrire les modalités de prise en charge.
5. Déterminer le pronostic à court terme.

## **5. Recueil des données :**

Les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, des registres des urgences Covid-19, ainsi que du bureau des statistiques d'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat.

## **6. Analyse statistique :**

Les données ont été recueillies sur des fiches spécifiques à partir des dossiers des patients (annexe) et saisies sur Excel (base de données).

Les statistiques descriptives sont portées sur l'échantillon de patients. L'ensemble des patients a fait l'objet d'un recueil de caractéristiques de base sociodémographiques cliniques, biologiques et scanographiques. Les caractéristiques radiologiques des embolies pulmonaires ont été également décrites. Ces données étaient exprimées soit en fréquence (variables qualitatives) soit en moyenne et en écart type (variables quantitatives). De même, les éléments de prise en charge et les caractéristiques évolutifs ont été exprimés en fréquence.

## **7. Considération éthique :**

La considération éthique a été respectée, à savoir l'anonymat et le respect de la confidentialité des patients.

### III. Résultat :

#### 1. Hospitalisations pour Covid-19 :

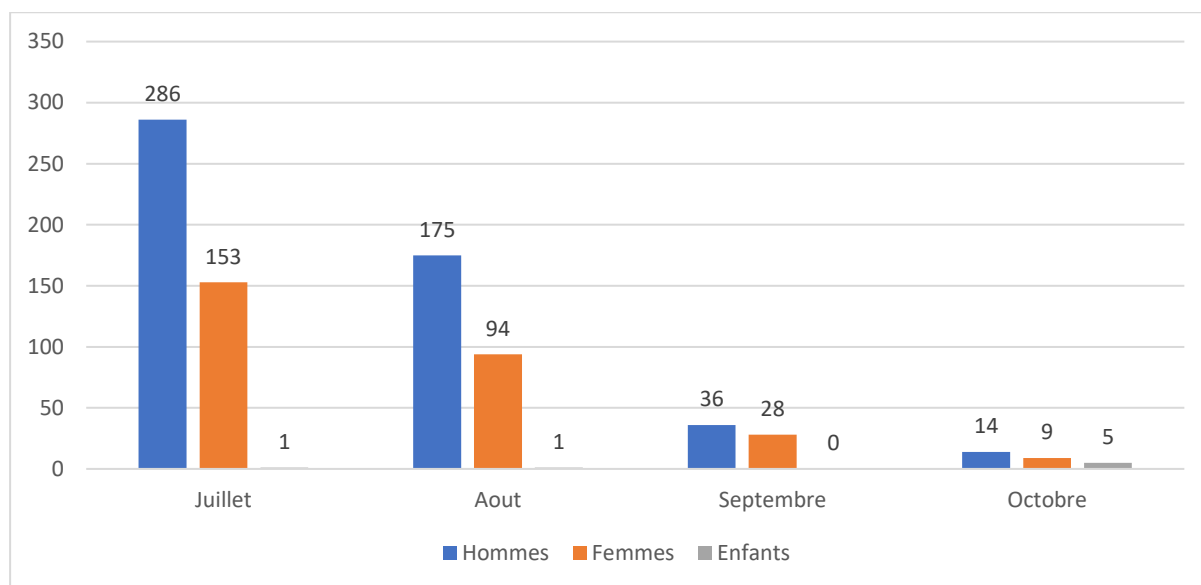


Figure 01 : Représentation graphique des hospitalisations pour Covid-19.

#### Commentaire :

Au cours du troisième épisode épidémique majeur, du 1er juillet au 31 octobre 2021, 797 patients étaient hospitalisés pour Covid-19 à l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat dont 511 hommes, 284 femmes et 2 enfants.

Le taux d'hospitalisation le plus élevé était en juillet (440 patients) et aout (270 patients).

## 2. Décès par Covid-19 (mortalité globale) :

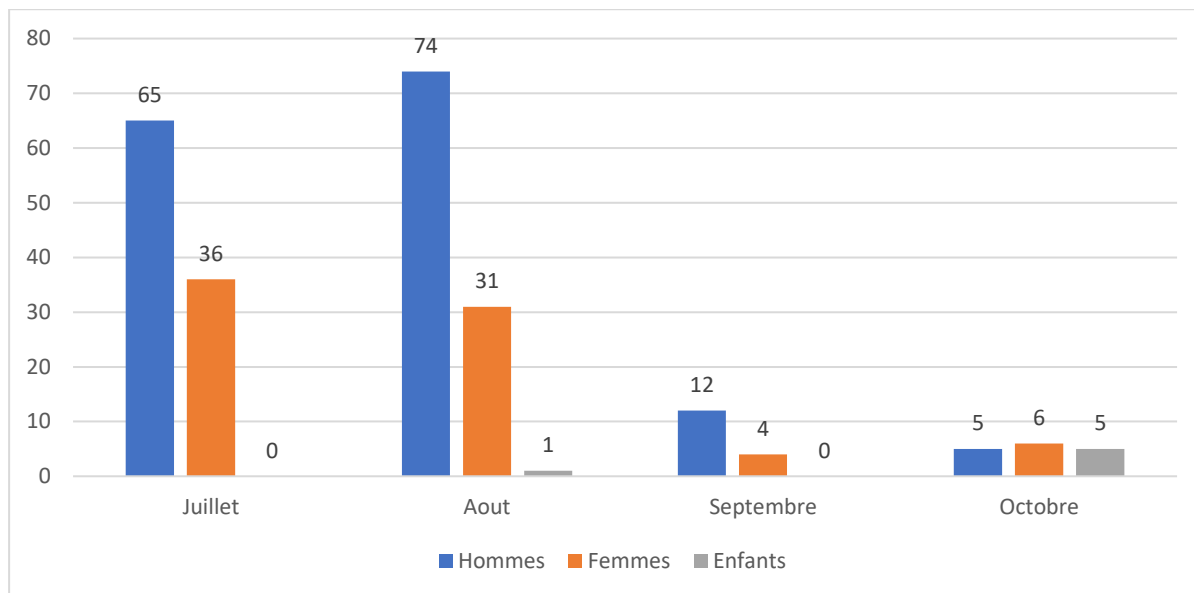


Figure 02 : Représentation graphique de décès par Covid-19 (mortalité globale).

### Commentaire :

Au cours du troisième épisode épidémique majeur, du 1er juillet au 31 octobre 2021, 234 patients étaient décédés par Covid-19 à l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat dont 161 hommes, 77 femmes et 1 enfant.

Taux de décès les plus élevés ont survécu en juillet (101) et en aout (106) 2021.

## 3. Embolie pulmonaire au cours de la covid-19 :

### 1) Prévalence :

Durant la même période du 1er juillet au 31 octobre 2021, 58 cas d'embolie pulmonaire sur Covid-19 ont été colligés soit une prévalence de 7.27 %.

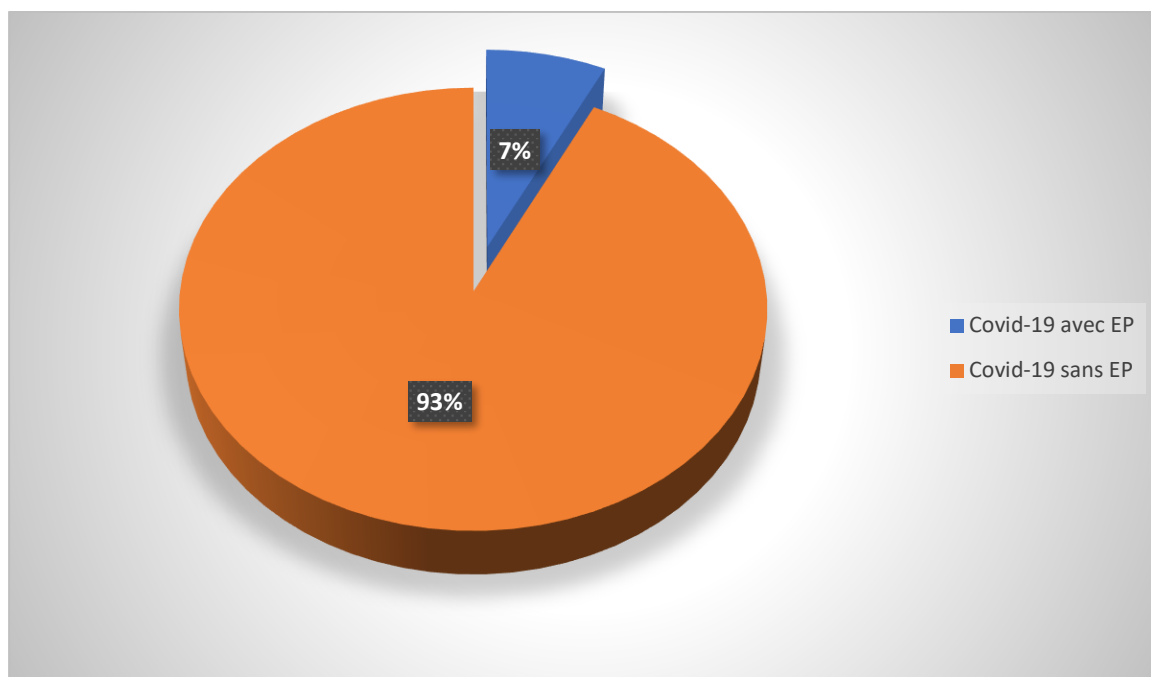


Figure 03 : Représentation graphique de la prévalence de cas d'EP.

## 2) Caractéristiques cliniques de l'EP :

<b>Délai entre le diagnostic de la Covid-19 et l'EP</b>	08,5 ± 6 jours
<b>EP diagnostiquée à l'admission</b>	67 % (n = 39)
<b>EP diagnostiquée en cours d'hospitalisation</b>	33 % (n = 19)

Tableau 01 : Caractéristiques cliniques de l'EP.

### Commentaire :

Parmi les 58 cas d'embolie pulmonaire sur Covid-19, soit une prévalence de 7.27 %, dont 39 cas (67 %) à l'admission et 19 cas (33 %) en cours d'hospitalisation. Tous les cas avaient une RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé positive. Le délai entre le diagnostic de la Covid-19 et l'embolie pulmonaire était de 8,5 ± 6 jours.

### 3) Caractéristiques radiologiques de l'EP à l'angioscanner thoracique :

Variable	N	(%)
Proximale	19	32.75
Distale	39	67.24
Unilatérale	37	63.79
Bilatérale	21	36.20
Unique	28	48.27
Multiple (dont bilatérale)	30	51.72
Infarctus pulmonaire	18	31.03

*Tableau 02 : Caractéristiques radiologiques de l'EP à l'angioscanner thoracique.*

#### **Commentaire :**

L'embolie pulmonaire était proximale dans 19 cas (32 %) et distale dans 39 cas (68%), unilatérale chez 37 patients (63 %) et bilatérale chez 21 patients (37 %), unique chez 28 patients (48 %) et multiple chez 30 patients (52 %). 18 cas (31 %) étaient au stade d'infarctus pulmonaire.

#### 4. Caractéristiques de base des patients Covid-19 avec un diagnostic d'EP aiguë :

##### 1) Terrain/antécédents :

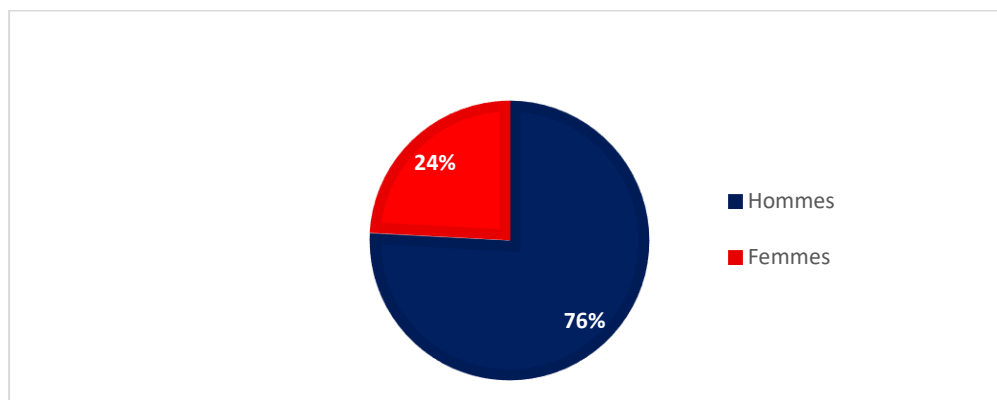
Variable	N	(%)
Total cohorte	58	100 %
Âge moyen (extrêmes), années	64 (19-98)	
Grossesse évolutive	00	00
Tabac fumé (Actuel, Passé)	09	15 %
Tabac chiquée	19	32 %
Alcool (actuel, passé)	02	03 %
Asthme*	06	10 %
BPCO, emphysème	04	06 %
Obésité**	12	20 %
Surpoids/Obésité androïde	41	70 %
Diabète connu	36	62 %
HTA	35	60 %
Dyslipidémie ou traitement hypolipémiant	48	82 %
Cancer solide / Hémopathie maligne	13	22 %
Insuffisance coronarienne	17	29 %
Insuffisance cardiaque	21	36 %
Valvulopathie	12	20 %
AOMI	02	03 %
AVC	07	12 %
FA	03	05 %
Hépatopathie chronique/Cirrhose Hépatite (virale, alcoolique, NASH)	04	06 %
IRC terminale	12	20 %
Dysthyroïdies	08	13 %
Trisomie 21	01	01 %

Pathologie psychiatrique	<b>02</b>	<b>03 %</b>
Troubles cognitifs / Démence	<b>11</b>	<b>18 %</b>
Problèmes de prostate	<b>12</b>	<b>20 %</b>
Maladie auto-immune	<b>04</b>	<b>06 %</b>
Antécédents de MTEV	<b>01</b>	<b>01 %</b>
Traitement antiplaquettaire	<b>32</b>	<b>55 %</b>
Traitement anticoagulant :	<b>23</b>	<b>40 %</b>
Dose préventif	<b>17</b>	<b>29 %</b>
Dose curatif	<b>06</b>	<b>12 %</b>
Durée moyenne, jours	<b>01 (+/- 01)</b>	
Statut vaccinal contre la covid-19 (schéma complet)	<b>02</b>	<b>03 %</b>
Antécédents de covid-19 (réinfections)	<b>01</b>	<b>01 %</b>

**\*Asthme (IC ?) \*\* BMI  $\geq$  30 mg/m<sup>2</sup>**

IC : insuffisance cardiaque, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, BMI : Body Mass Index, HTA : Hypertension artérielle, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieur, AVC : Accident Vasculaire cérébral, FA : Fibrillation Atriale, NASH : stéato-hépatite non alcoolique IRC : Insuffisance Rénale Chronique, MTEV : maladie thromboembolique veineuse.

**Tableau 03 :** Caractéristiques de base des patients Covid-19 avec un diagnostic d'EP aiguë.



**Figure 04 :** Répartition des patients en fonction de sexe.

## Commentaire

L'âge moyen de la population d'étude était de 64 ans avec des extrêmes de 19 à 98 ans, et 76 % des cas étaient des hommes.

Tous les patients avaient au moins une comorbidité. Le surpoids et/ou l'obésité étaient le facteur de risque le plus fréquent retrouvé chez 90 % des patients, suivi par la dyslipidémie (82 %), le diabète (62 %) et l'HTA (60 %). Une patiente avec un antécédent d'une MTEV à type de TVP des MI provoquée. A noter que beaucoup de cas de diabète sucré ont été diagnostiqués durant l'hospitalisation dont certains cas de diabète cortico-induit. 97 % des cas n'étaient pas vaccinés contre la covid-19, et un seul patient avait un antécédent de Covid-19 confirmé. 40 % des patients ont reçu une anticoagulation curative ou préventive avant l'hospitalisation et le diagnostic d'EP, mais qui n'a été débuté que un jour au maximum avant.

## 2) Répartition des cas selon l'âge :

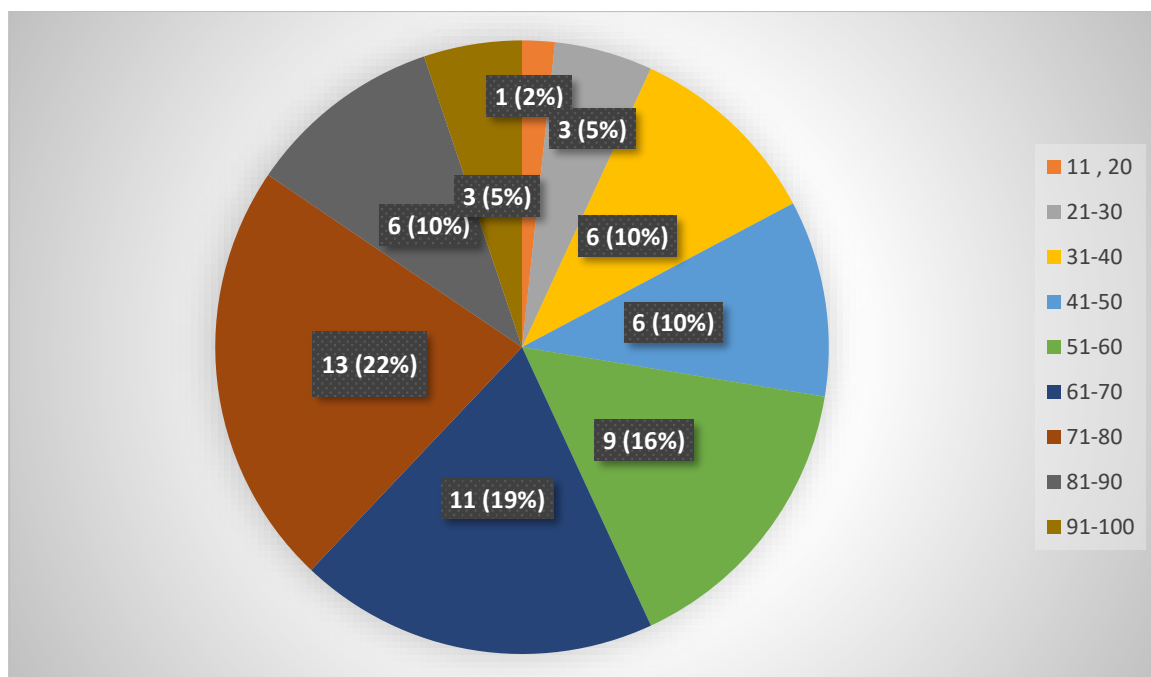


Figure 05 : Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge N (%).

## Commentaire :

L'Age moyen : 64 (19-98).

La plupart des patients ayant un âge entre 60 et 80 ans (42 %).

### 3) Données cliniques à l'admission :

Variable	N (%)
Hypoxie*	58 (100 %)
Dyspnée de repos	58 (100 %)
Douleurs thoraciques	07 (12 %)
Tachycardie / Tachyrythmie	56 (96 %)
Hypotension artérielle**	06 (10 %)
Fièvre (chiffrée) / sueurs	33 (56 %)
Céphalées	52 (89 %)
Arthro-myalgies	52 (89 %)
Toux (sèche ou productive)	39 (67 %)
Asthénie	58 (100 %)
Anorexie	58 (100 %)
Anosmie / agueusie	14 (24 %)
Anxiété	58 (100 %)
Détresse respiratoire	03 (5 %)
Troubles psychiatriques (neuro-covid)	08 (13 %)
Signes d'insuffisance cardiaque droite, globale	04 (6 %)
Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation)	39 (67 %)
Désorientation / Confusion/troubles de la conscience	03 (5 %)
TVP confirmée par l'échodoppler veineux	01 (1 %)
Score PESI simplifié*** :	
Bas risque	00 (00 %)
Haut risque	58 (100 %)

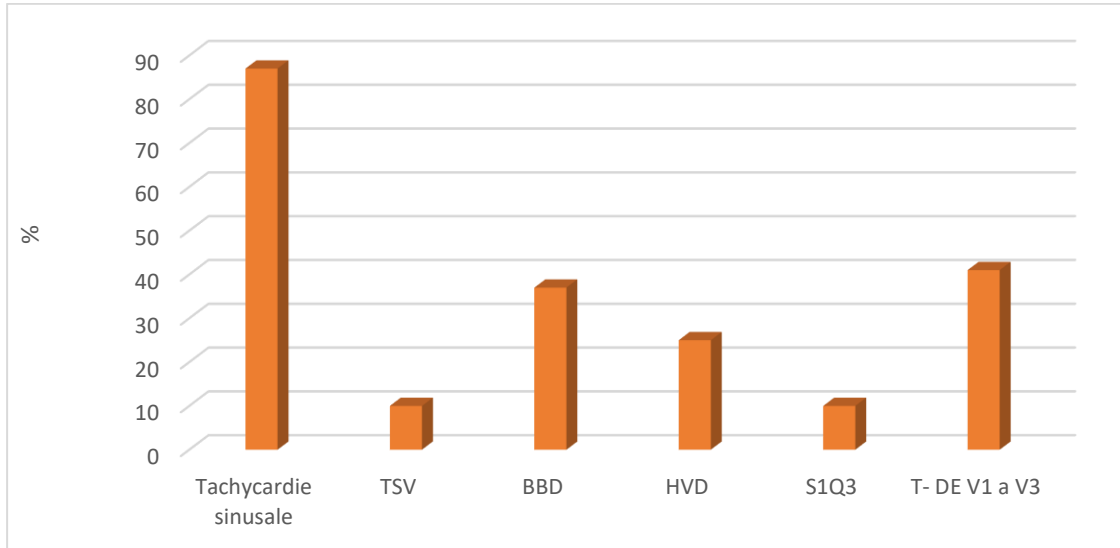
*Tableau 04 : Données cliniques à l'admission.*

\*Hypoxie (SpO2 < 92 % en AA) \*\* Hypotension artérielle <90/60 mmHg \*\*\* Score PESI simplifié : est un moyen simple d'évaluer la sévérité d'une EP permettant de prédire le risque de mortalité à 30 jours.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé. **SpO2** : Saturation pulsée en oxygène. **AA** : Air ambiant. **ECG** : Electrocardiogramme. **TSV** : Tachycardie supraventriculaire. **BBD** : Bloc de branche droit. **HVD** : ventriculaire gauche. **TVP** : Thrombose veineuse profonde. **PESI** : pulmonary embolism severity index.

**Commentaire :**

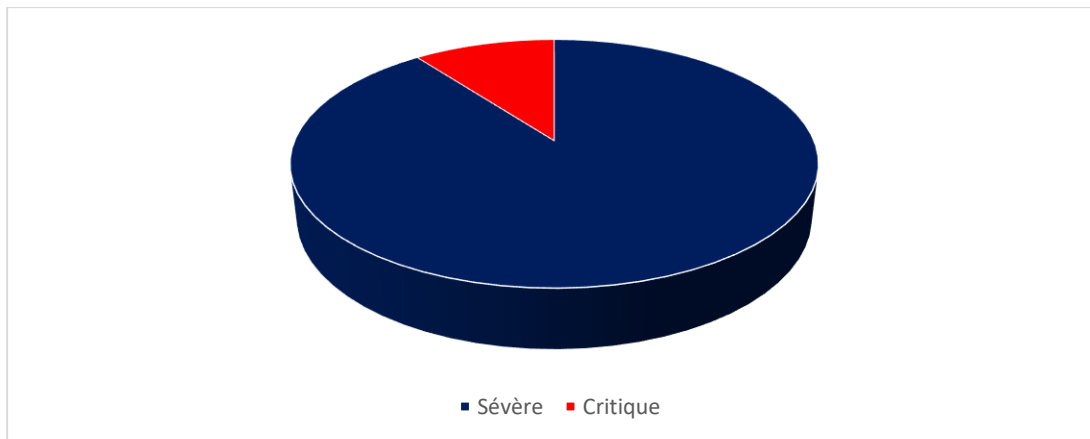
La dyspnée aiguë était le signe clinique le plus fréquent (100 %). La tachycardie sinusale et les troubles digestifs étaient notés dans 86 % et 67 % des cas respectivement.



*Figure 06 : Représentation graphique des signes électrocardiographiques.*

**Commentaire :**

Les autres anomalies électriques étaient essentiellement un BBD (37 %) ou des ondes T négatives en antéro-septal (41 %). Seulement 1% ayant un TVP confirmée par l'échodoppler veineux. Le risque de mortalité évalué par le score de PESI simplifié était élevé chez tous les patients (100 % des cas).



*Figure 07 : Représentation graphique des formes cliniques (classification de l'OMS)*

**Commentaire :**

90 % des patients avaient une forme sévère et 10 % une forme critique de Covid-19 selon la classification de l'OMS.

#### 4) Données biologiques :

Variable	Examens réalisés : N (%)	Moyenne (écart type)
RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé positive	58 (100 %)	/
Variant	ND	/
Gazométrie artérielle	ND	/
CRP Positive mg/l	58 (100 %) 55 (94 %)	64 (36)
VS H1 (mm)	58 (100 %)	85 (59)
Procalcitonine (ng/ml)	02 (3 %)	8 (4.1)
GB (10 <sup>9</sup> /L)	58 (100 %)	8.5 (4.7)
Lymphocytes (10 <sup>9</sup> /L)	58 (100 %)	1.2 (0.8)
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /L)	58 (100 %)	245 (125)
Groupage : O+/O- A + /A- B+/B- AB+/AB-	32 (55 %) 19 (32 %) 06 (10 %) 02 (3 %)	/
TP (%)	58 (100 %)	75 (36)
TCA (secondes)	46 (79 %)	28 (17)
D-Dimères (µg/L)	43 (74 %)	2645 (1456)
Fibrinogène (g/l)	02 (3 %)	06 (3.1)
Glycémie veineuse (g/l)	58 (100 %)	03 (1.65)
HbA1c (%)	35 (60 %)	09 (4.65)
Urée sanguine (g/l)	58 (100 %)	0.40 (0.28)
Créatinine (mg/l)	58 (100 %)	16 (9.2)
Natrémie (mmol/l)	44 (75 %)	135.5 (70.5)
Kaliémie (mmol/l)	44 (75 %)	3.3 (1.8)
Acide urique (mg/l)	42 (72 %)	38 (17)
LDH (UI/l)	58 (100 %)	558 (287)

CK (UI/l)	48 (82 %)	221 (124)
Ferritine (µg/l)	17 (58 %)	1457 (803)
ASAT (UI/l)	58 (100 %)	56 (33)
ALAT (UI/l)	58 (100 %)	51 (29)
GGT (UI/l)	29 (50 %)	45 (26)
PAL (UI/l)	29 (50 %)	52 (32)
Bilirubines (T, D, L) (mg/l)	29 (50 %)	08 (4.7)
Albumine (g/l)	26 (44 %)	31 (19)
Troponines (ng/mL)	24 (41 %)	0.50 (0.38)
BNP/NT-proBNP (ng/L)	00	ND
Protéinurie / Hématurie à la BU (croix)	22 (37 %)	++/++ (++)

**RT-PCR** : reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **CRP** : protéine C réactive. **VS H1** : vitesse de sédimentation première heure. **GB** : globules blancs. **TP** : Taux de prothrombine. **TCA** : temps de céphaline activée. **HbA1c** : hémoglobine glyquée. **LDH** : lactate déshydrogénase. **CK** : créatine kinase **ASAT** : aspartate aminotransférase. **ALAT** : alanine aminotransférase. **GGT**: gamma-glutamyl transferase. **PAL**: phosphatase alcaline. **BNP**: brain natriuretic peptide. **BU** : bandelette urinaire.

*Tableau 05 : Données biologiques.*

**Commentaire :**

Les D-Dimères étaient élevées chez les 43 patients (74 %) dont le dosage était réalisé, avec un taux moyen de 2645 µg/L (méthode de dosage ?). Le taux des troponines était élevé chez 54 % des patients parmi ceux qui avaient un dosage disponible (13 cas sur 24). Tous les patients avaient un syndrome inflammatoire biologique et des taux de LDH élevés.

**5) Données radiologiques (atteinte pulmonaire au scanner) :**

Variable (degré d'atteinte)	N	(%)
Minime <10%	00	00
Modérée 10-25%	03	05
Etendue 25-50%	11	18
Sévère 50-75%	41	70
Critique >75%	13	22
Autres signes *	27	46

\* **Autres signes** (condensations systématisées, atélectasie, épanchement pleurale, cardiomégalie, dilatation des cavités cardiaques, épanchement péricardique, emphysème, thrombus intracardiaque...)

*Tableau 06 : atteinte pulmonaire au scanner.*

**Commentaire :**

70 % des patients avaient une atteinte pulmonaire covid-19 évaluée comme sévère au scanner thoracique et 22 % une atteinte critique. 18 % des cas avaient une atteinte étendue et 5 % une atteinte modérée. D'autres signes radiologiques (condensations systématisées, atélectasie, épanchement pleurale, cardiomégalie, dilatation des cavités cardiaques, épanchement péricardique, emphysème, thrombus intracardiaque...) étaient constatés chez 46 % des cas.

Variable	N	(%)
CO-RADS 1	00	00 %
CO-RADS 2	00	00 %
CO-RADS 3	02	03 %
CO-RADS 4	11	19 %
CO-RADS 5	45	78 %
CO-RADS 6	58	100 %

*Tableau 07 : répartition des cas selon la classification CO-RADS.*

## 5. Traitements :

Traitement	N	%
Oxygénothérapie		
1-6 L/min aux lunettes	00	00%
7-15 L/min au masque	02	03%
30-60 L/min au masque (2 sources)	56	97%
VNI	05	09%
Décubitus ventral	24	41%
Anticoagulation	58	100%
HBPM à dose curative	51	88%
HNF à dose curative	12	21%
AVK	54	93%
AOD	04	7%
Corticothérapie	58	100%
Antibiothérapie	58	100%
Réhydratation	58	100%
IPP	58	100%
Hydroxychloroquine + Azithromycine	12	21%
Lopinavir + Ritonavir	01	01%

*Tableau 08 : Traitements de l'EP.*

### **Commentaire :**

Tous les patients avaient reçu un traitement à base de corticoïdes (doses parfois élevées et souvent pendant de longues durées), une antibiothérapie (souvent par C3G), une réhydratation et un traitement par IPP.

Tous patients nécessitaient une oxygénothérapie à haut voire très haut débit au masque souvent corrélé au degré de la pneumonie Covid-19. Une réponse rapide à l'oxygénothérapie avec normalisation rapide de la SpO2 était constatée chez les patients avec atteinte Covid-19 étendue ou modérée.

Un traitement anticoagulant était prescrit chez tous les patients dont 87 % des cas par HBPM à dose curative. Un relais par antivitamine K était prescrit chez 54 patients (93 %). 04 patients étaient traités par les anticoagulants oraux directs soit d'emblée soit en relais un traitement par HBPM.

## 6. Evolution :

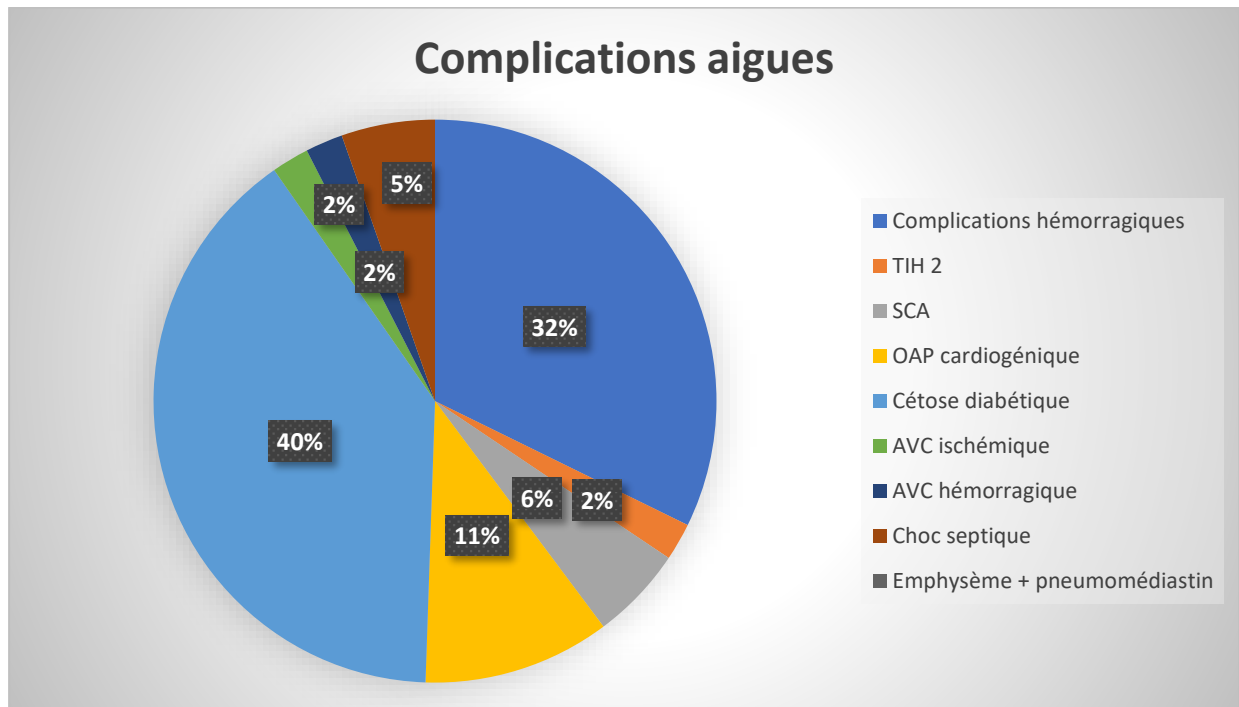
Durée moyenne de séjour (jours, extrêmes)	12.5 (1-96)
Retour à domicile	27 (46 %)
Patients suivis	02 (3 %)
Transfert en réanimation	00
Transfert en service spécialisé	01 (01 %)
Réadmission	01 (01 %)
Décès en hospitalisation	N = 31
Taux décès par rapport aux cas d'EP	53 %
Taux de décès par rapport aux cas de covid-19 (n = 797)	3.88 %
Taux de décès par rapport au taux de décès global par covid-19 (n = 234)	13.24 %
Extension des lésions radiologiques*	6 (10%)
Complications aiguës	43 (74 %)
Complications hémorragiques graves**	13 (30 %)
TIH 2	01 (2 %)
SCA	02 (5%)
OAP cardiogénique	04 (10 %)
Cétose diabétique	16 (37 %)
AVC ischémique	01 (2 %)
AVC hémorragique	01 (2 %)
Choc septique	02 (5%)
Emphysème sous cutané important + pneumomédiastin	01 (2 %)
Insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant dialyse	02 (5%)
Insuffisance surrénale (confirmée)	12 (21%)

\*Extension des lésions radiologiques (cas où le scanner a pu être réalisé) \*\* Complications hémorragiques graves (hémorragies digestives, épistaxis, hémoptysies, hématome de paroi étendu, AVC hémorragique, transformation hémorragique d'un en AVC ischémique)

*Tableau 09 : Evolution des patients atteints d'EP.*

### **Commentaire :**

L'évolution était favorable pour 29 patients. Le décès en intrahospitalier est survenu malheureusement chez 31 patients ce qui représente 53 % des cas par rapport aux cas d'EP, 13.24 % par rapport au taux de décès global par covid-19 (n = 234) et 3.88 % par rapport aux cas de covid-19 (n = 797).



*Figure 08 : Représentation graphique des complications aiguës de l'EP*

#### **Commentaire :**

74 % des patients ont présenté au moins une complication aiguë. Il s'agissait essentiellement de cétose diabétique (37 %) et dans environ le tiers des cas (30 %) de complications hémorragiques graves qui ont survenues dans plus de 90 % des cas sur un terrain à risque. 12 patients ont présenté une insuffisance surrénale secondaire à l'usage prolongé et souvent à des doses élevées de corticoïdes. Une patiente a nécessité le transfert à un service spécialisé après un long séjour et une autre patiente a nécessité une réadmission quelques jours après sa sortie.

## IV. Discussion

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, des études rapportent un risque élevé d'embolie pulmonaire (EP) chez les patients infectés [61, 62]. Des troubles de la coagulation (augmentation des taux de D-dimères et de fibrinogène) et le risque thrombotique accru qui en résulte ont été rapportés. L'accumulation de preuves pour les revues systématiques et les méta-analyses a fourni des informations sur l'épidémiologie, l'incidence et la mortalité liées à l'embolie pulmonaire chez les personnes atteintes de Covid-19.

Une première étude retrouve un taux d'incidence groupé des événements thromboemboliques veineux de 28 % (IC 95 % 21–36 %) [63]. Une vaste méta-analyse a rapporté un taux global d'embolie pulmonaire de 13 % (IC à 95 % : 11-16 %) dont 19 % (IC à 95 % : 14-25 %) en USI et 22 % (95 % IC : 16–28 %) avec un diagnostic post-mortem [64]. Une étude prospective multicentrique a évalué la prévalence de l'embolie pulmonaire chez les patients admis pour Covid-19, au moment de l'admission. La prévalence de l'EP à l'admission était estimée à 14,2 % (IC 95 % 7,5–20,8) [65]. Une autre étude a rapporté une incidence d'EP et des taux de mortalité de 15,3 % (95 % : 9,8 à 21,9) et 45,1 % (95 % : 22,0 à 69,4), respectivement [66]. Une vaste étude de méta-analyse incluant des cas graves de Covid-19, a trouvé un risque de mortalité entre les groupes EP et non-EP très similaire (OR =1,31, IC à 95 % 0,82 à 2,08, p = 0,25 ; I2 = 58 %) [67].

Les facteurs de risque d'EP chez les patients Covid-19 semblent différer des facteurs de risques traditionnels de thromboembolie veineuse. En effet, une méta-analyse a trouvé que les facteurs de risque traditionnels de thrombose (cancer, antécédents de MTEV, obésité) n'étaient pas associés à la MTEV [68]. Cependant, le niveau de preuve des facteurs de risque de MTEV était le plus élevé pour les taux de D-dimères et de CRP, la procalcitonine, l'IL-6 et les marqueurs de sévérité (ventilation mécanique, usage des inotropes et de l'ECMO).

Une étude rétrospective a révélé que les D-dimères  $\geq 3\ 000$  ng/mL, la numération leucocytaire  $\geq 12,0$  G/L et la ferritine  $\geq 480$   $\mu$ g/L étaient indépendamment associés au diagnostic de MTEV. La présence du double critère D-dimères  $\geq 3000$  ng/mL et GB  $\geq 12,0$  G/L était significativement associée à la MTEV (OR 21,4 [4,0–397,9], P = 0,004). L'étude de Basile M et al, a confirmé des taux élevés de D-dimères comme facteur de risque de MTEV [69].

Une cohorte récente de 2 832 patients adultes hospitalisés pour Covid-19 a observé 1,3 % d'événements thromboemboliques veineux après la sortie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde et thrombose de la veine porte) [70]. Les facteurs associés à la MTEV après la sortie étaient des antécédents de MTEV, un taux de D-dimères supérieur à 3  $\mu$ g/mL et un taux de protéine C-réactive avant la sortie supérieure à 10 mg/dL.

## 1. Les principaux résultats

Au cours du troisième épisode épidémique majeur, du 1er juillet au 31 octobre 2021, 797 patients étaient hospitalisés pour Covid-19 à l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat dont 511 hommes, 284 femmes et 2 enfants. Le nombre total de décès était de 234 cas dont 161 hommes, 77 femmes et 1 enfant.

Durant la même période, 58 cas d'embolie pulmonaire sur covid-19 ont été colligés soit une prévalence de 7.27 %, dont 39 cas (67 %) à l'admission et 19 cas (33 %) en cours d'hospitalisation. Tous les cas avaient une RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé positive. L'âge moyen de la population d'étude était de 64 ans avec des extrêmes de 19 à 98 ans, et 76 % des cas étaient des hommes.

Tous les patients avaient au moins une comorbidité. Le surpoids et/ou l'obésité étaient le facteur de risque le plus fréquent retrouvé chez 90 % des patients, suivi par la dyslipidémie (82 %), le diabète (62 %) et l'HTA (60 %). A noter que beaucoup de cas de diabète sucré ont été diagnostiqués durant l'hospitalisation dont certains cas de diabète cortico-induit. 97 % des cas n'étaient pas vaccinés contre la covid-19, et un seul patient avait un antécédent de covid-19 confirmé. 40 % des patients ont reçu une anticoagulation curative ou préventive avant l'hospitalisation et le diagnostic d'EP, mais qui n'a été débuté que un jour au maximum avant.

Le délai entre le diagnostic de la Covid-19 et l'embolie pulmonaire était de  $8,5 \pm 6$  jours. 90 % des patients avaient une forme sévère et 10 % une forme critique de covid-19 selon la classification de l'OMS. La dyspnée aiguë était le signe clinique le plus fréquent (100 %). La tachycardie sinusale et les troubles digestifs étaient notés dans 86 % et 67 % des cas respectivement. Les autres anomalies électriques étaient essentiellement un BBD (37 %) ou des ondes T négatives en antéro-septal (41 %). Le risque de mortalité évalué par le score de PESI simplifié était élevé chez tous les patients (100 % des cas).

Les d-Dimères étaient élevées chez les 43 patients (74 %) dont le dosage était réalisé, avec un taux moyen de 2645  $\mu\text{g/L}$  (méthode de dosage ?). Le taux des troponines était élevé chez 54 % des patients parmi ceux qui avaient un dosage disponible (13 cas sur 24). Tous les patients avaient un syndrome inflammatoire biologique et des taux de LDH élevés.

L'embolie pulmonaire était proximale dans 19 cas (32 %) et distale dans 39 cas (68%), unilatérale chez 37 patients (63 %) et bilatérale chez 21 patients (37 %), unique chez 28 patients (48 %) et multiple chez 30 patients (52 %). 18 cas (31 %) étaient au stade d'infarctus pulmonaire.

70 % des patients avaient une atteinte pulmonaire Covid-19 évaluée comme sévère au scanner thoracique et 22 % une atteinte critique. 18 % des cas avaient une atteinte étendue et 5 % une atteinte modérée. D'autres signes radiologiques (condensations systématisées, atélectasie, épanchement pleurale, cardiomégalie, dilatation des cavités cardiaques, épanchement péricardique, emphysème, thrombus intracardiaque...) étaient constatés chez 46 % des cas.

Tous patients nécessitaient une oxygénothérapie à haut voire très haut débit au masque souvent corrélé au degré de la pneumonie Covid-19. Une réponse rapide à l'oxygénothérapie avec normalisation rapide de la SpO2 était constatée chez les patients avec atteinte covid-19 étendue ou modérée. Tous les patients avaient reçu un traitement à base de corticoïdes (doses parfois élevées et souvent pendant de longues durées), une antibiothérapie (souvent par C3G), une réhydratation et un traitement par IPP.

Un traitement anticoagulant était prescrit chez tous les patients dont 87 % des cas par HBPM à dose curative. Un relais par antivitamine K était prescrit chez 54 patients (93 %). 04 patients étaient traités par les anticoagulants oraux directs soit d'emblée soit en relais un traitement par HBPM.

L'évolution était favorable pour 29 patients. Le décès en intrahospitalier est survenu malheureusement chez 31 patients ce qui représente 53 % des cas par rapport aux cas d'EP, 13.24 % par rapport au taux de décès global par covid-19 (n = 234) et 3.88 % par rapport aux cas de covid-19 (n = 797). 74 % des patients ont présenté au moins une complication aigüe. Il s'agissait essentiellement de cétose diabétique (37 %) et dans environ le tiers des cas (30 %) de complications hémorragiques graves qui ont survenues dans plus de 90 % des cas sur un terrain à risque. 12 patients ont présenté une insuffisance surrénale secondaire à l'usage prolongé et souvent à des doses élevées de corticoïdes. Une patiente a nécessité le transfert à un service spécialisée après un long séjour et une autre patiente a nécessité une réadmission quelques jours après sa sortie.

## **2. Comparaison de nos résultats à littérature et à d'autres études**

### **1) Prévalence :**

Dans une étude de S. Abdenneji et al. [71] rétrospective et descriptive colligeant les patients Covid-19 hospitalisés au service de pneumologie de Sfax, Tunisie entre janvier et mai 2021. Inclus 874 patients dont 11 (5 [45%] femmes et 6[55%] hommes) ont développé une embolie pulmonaire, ce qui fait une incidence de 1,25 %. Dans notre étude, on a trouvé une prévalence de 7.27 %. Ce résultat est nettement supérieur à celui retrouvé dans l'étude tunisienne. Cette différence peut s'expliquer par le critère de sélection de S. Abdenneji qui était uniquement les patients Covid-19 hospitalisés au service de pneumologie de Sfax, par contre dans notre étude on a pris en compte tous les malades de réanimations et en dehors de réanimation.

Dans une étude en France de A.M. Hamid et al. [72] qui montre une fréquence des EP chez les patients atteints de Covid-19 était élevée (20 %).

Une étude française rétrospective menée par l'équipe de Julien Behr et al. [73] au Chu de Besançon, s'est intéressée à 100 patients ayant eu un angioscanner thoracique, dans un contexte d'infection sévère par le SARS-CoV-2 (ventilation mécanique ou comorbidités), 23% des patients avaient une EP. Une corrélation a été constatée entre la présence d'EP et l'aggravation de l'état des patients infectés avec un recours plus fréquent à la ventilation mécanique.

Une autre étude française, publiée par Revel et al. [74] a montré également une incidence élevée d'EP (24%) chez les 135 patients atteints de Covid-19 et qui ont été hospitalisés entre le 1er Mars et le 16 avril 2020 dans 2 hôpitaux à Paris (Cochin et Georges-Pompidou). Tous ces patients recevaient au préalable une anticoagulation à titre préventif.

Une série de cas lilloise menée par Poissy et al. [75] a montré également une prévalence élevée d'EP chez les patients hospitalisés pour Covid-19 en soins intensifs. Sur les 107 patients admis pour une pneumonie liée au SARS-CoV-2 entre le 27 février et le 31 Mars 2020, 22 patients (20.6%) souffraient d'EP, et cela malgré la mise en route d'un traitement anticoagulant préventif. Ce taux apparaît bien plus élevé en comparaison à des patients hospitalisés également en soins intensifs un an plus tôt sur la même période, pour une infection grippale sévère non liée au SARS-CoV-2 (20.6% vs 6.1%) et ceci malgré un score de gravité similaire à l'entrée en soins intensifs.

Song et al. [76] ont conduit de leur côté aux usa une étude rétrospective incluant 328 patients atteints de Covid-19 ayant eu des angioscanners thoraciques, et cela pendant la période allant du 16 mars au 18 avril 2020. 72 patients (22%) avaient une EP. Les patients obèses avaient 2.7 fois plus de risque de développer une EP.

Notre résultat est nettement inférieur à celui retrouvé dans les études françaises de A.M. Hamid (20%), de Julien Behr (23%), et de Revel et al (24%), et les autres études de Poissy et al (20.6) et de Song et al (22%). Ça peut être expliqué par le variant Delta (la plus fréquent dans la période d'étude) qui est plus inflammatoire que thrombogène mais aussi par la difficulté d'accès aux examens de diagnostic surtout l'angioscanner (on a pris en compte que les cas confirmés, plusieurs cas probablement non diagnostiqués).

Une étude rétrospective des patients atteints de Covid-19 hospitalisés dans pavillon B, hôpital Abderhamen Mami Ariana, Tunis, Tunisie, entre septembre 2020 et juillet 2021. Colligé 541 patients (303 hommes et 238 femmes). L'embolie pulmonaire, présente dans 5,5 % des cas [77]. Ce résultat est compatible avec notre étude où la prévalence est 7.27%.

<b>Etudes</b>	<b>Prévalence</b>
S. Abdenneji et al. Rev Mal Respir 2021 Tunisienne	1,25 %
AM. Hamid et al. Rev Mal Respir 2021 Française	20 %
J Poissy et al. awareness of an increased Prevalence 2020	20.6%
Revel MP et al. Eur Resp J. France 2020	24%
B Hamdi et al. Rev Mal Respir 2021 Tunisienne	5.5%
Song et al. Radiology 2020	22%
J Behr et al. Radiology. France	23%
<b>Notre étude</b>	<b>7.27 %</b>

*Tableau 10 : Les différentes prévalences des études.*

## 2) Caractéristiques de base des patients Covid-19 avec un diagnostic d'EP aiguë :

L'âge moyen de notre population d'étude était de 64 ans avec des extrêmes de 19 à 98 ans. La médiane de notre population a été supérieur à la médiane de l'étude tunisienne de S. Abdenneji où la médiane est 59 ans. La littérature confirme que l'Âge supérieur à 60 ans est un facteur de risque.

76 % des cas étaient des hommes dans notre étude et dans l'étude tunisienne 55% des hommes. On remarque que le sexe masculin prédominait dans les 02 études.

Dans l'étude de S. Abdenneji et al. [71] La dyspnée aiguë était le signe clinique le plus fréquent (85,7 %), une insuffisance respiratoire aiguë était notée dans 57,14 % des cas. Ce résultat est similaire à notre résultat où la dyspnée aiguë était le signe clinique le plus fréquent (100 %).

Tous les patients avaient au moins une comorbidité. Le surpoids et/ou l'obésité étaient le facteur de risque le plus fréquent retrouvé chez 90 % des patients, suivi par la dyslipidémie (82 %), le diabète (62 %) et l'HTA (60 %), ce résultat est similaire à celui de l'étude de S. Abdenneji et al, où 81% des patients avaient au moins une comorbidité (55% patients diabétiques, 22% hypertendus).

Pour les anomalies électriques, dans notre série, la tachycardie sinusale était notée dans 86 % des cas. Les autres anomalies électriques étaient essentiellement un BBD (37 %) ou des ondes T négatives en antéro-septal (41 %). Ce résultat est compatible à celui trouvé dans l'étude de S. Abdenneji et al. Où la tachycardie sinusale et le BBD étaient notés dans 55% et 45% respectivement.

Une étude rétrospective publiée dans Blood, l'analyse a porté sur 400 malades Covid-19 hospitalisés, les résultats montrent un taux d'événements thrombo-emboliques veineux confirmés par radiographie de 4,8%. Une concentration élevée en D-dimères à l'admission se révèle prédictive de complications associées à la coagulation durant l'hospitalisation (Odds Ratio [OR] ajusté de 6,79 pour les thromboses et de 3,56 pour les saignements en cas de concentration en D-dimères > 2.500ng/ml), d'atteinte sévère et de décès [78].

Etude	D-dimères moyen (ng/ml)
Étude publiée dans Blood	> 2.500
L'étude de Basile M et al	≥ 3000
<b>Notre étude</b>	<b>2645</b>

*Tableau 11 : différence valeurs moyens de D-Dimère des études.*

Donc toutes les études trouvent un taux de D-dimères moyen > 2.500ng/ml.

Au scanner thoracique 70 % des patients avaient une atteinte pulmonaire Covid-19 évaluée comme sévère et 22 % une atteinte critique. 18 % des cas avaient une atteinte étendue et 5 % une atteinte modérée. D'autres signes radiologiques étaient constatés chez 46 % des cas comme (condensations systématisées, atélectasie, épanchement pleurale, cardiomégalie, dilatation des cavités cardiaques, épanchement péricardique, emphysème, thrombus intracardiaque...). L'embolie pulmonaire était proximale dans (32 %), unilatérale dans (63 %), unique dans (48 %). Et dans (31 %) étaient au stade d'infarctus pulmonaire. Par contre dans l'étude Tunisienne était proximale dans 63% des cas, unique chez (58 %) et multiple chez (42 %).

Le risque de mortalité évalué par le score de PESI simplifié était élevé chez tous les patients (100 % des cas) dans notre étude. Par cotre dans l'étude tunisienne de S. Abdenneji [71], était faible chez 36% des patients et intermédiaire chez 63% des patients. Ce résultat peut s'expliquer par le critère de sélection de S. Abdenneji qui était uniquement les patients Covid-19 hospitalisés au service de pneumologie de Sfax, par contre dans notre étude on a pris on compte tous les malades de réanimations et en dehors de réanimation.

### 3) Traitement :

Dans notre étude un traitement anticoagulant était prescrit chez tous les patients dont 87 % des cas par HBPM à dose curative. Un relais par antivitamine K était prescrit chez 93 % des patients, 07% patients étaient traités par les anticoagulants oraux directs soit d'emblée soit en relais un traitement par HBPM. Ce résultat est similaire à l'étude tunisienne de S. Abdenneji et al [71], où un traitement par l'antivitamine K était prescrit chez 91% des patients. Et 09% était traité par les anticoagulants oraux directs.

### 4) Evolution :

Dans l'étude de S. Abdenneji et al. [71] ils ont noté aucun cas de décès. Mais dans notre étude on a marqué 53% de décès et cette déférence est peut-être en rapport au retard de diagnostic par difficultés d'accès à l'angioscanner et à l'ETT (non disponibilité de radiologue, problèmes de transport vers les structures privés pour l'angioscanner) et aussi par la gravité du tableau clinique des patients de réanimation qu'on a pris en compte.

<b>Evolution</b>	<b>S. Abdenneji et al. Tunisie 2021</b>	<b>Notre étude</b>
Durée moyenne de séjour	11,55 ± 9,36 jours	12.5 (1-96)
L'évolution favorable	81.8%	46%
Transfert en réanimation	18.2%	00
<b>Décès en hospitalisation</b>	<b>00</b>	<b>53%</b>

*Tableau 12 : déférence d'évolution entre notre étude et l'étude de S. Abdenneji et al.*

### **3. Points forts de l'étude :**

L'originalité de cette étude, première en son genre dans la wilaya de Laghouat, est d'avoir inclus tous les patients atteints de covid-19, même ceux qui nécessitaient une PEC en réanimation au cours du troisième épisode épidémique majeur à l'EPH de Laghouat.

La combinaison de ces résultats semble étayer l'hypothèse qui considère les dommages vasculaires locaux déterminés par une infection virale sévère comme le principal déclencheur de thrombus détectés dans les poumons, plutôt que les embolies des veines périphériques.

### **4. Limites (Points faibles) :**

Absence de données pour les malades sans EP (groupe comparatif) est une limite majeure.

La difficulté de recueil des données pendant la crise qui s'explique en partie par le contexte de pandémie mais surtout l'absence d'un système d'informatisation des données du patient, dossiers incomplets.

Pas de dépistage systématique, tous les malades avec EP recensés ou pas, difficultés d'accès à l'angioscanner et à l'ETT (non disponibilité de radiologue, problèmes de transport vers les structures privées pour l'angioscanner). Et on a une surestimation de la prévalence (EP distales ?) ou bien une sous-estimation (Angioscanner non disponible à l'hôpital...).

La généralisation de nos résultats est limitée par le caractère monocentrique de notre étude.

## **5. Recommandations et Perspectives :**

### **1) Aux autorités :**

- Mettre en place une stratégie sanitaire pour protéger d'avantage les personnes présentant des facteurs de risques d'EP chez les patients atteints de Covid-19.
- Former les personnels soignants sur la prise en charge des formes graves de la Covid-19 afin de diminuer la mortalité ;
- Renforcer le plateau technique dans le but de détecter précocement les cas d'EP chez les patients atteints de Covid-19 et d'adapter les thérapeutiques à l'état du patient.

### **2) Aux personnels soignants :**

- Mises-en place et application des protocoles de prise en charge d'EP chez les patients atteints de Covid-19.

### **3) A la population :**

- Respecter les mesures barrières et consulter rapidement les services de santé.

## **Conclusion :**

Depuis le début de 2020, la pandémie de SARS-CoV-2 a été pourvoyeuse de 6 à 13 millions de décès directement imputables au Covid-19 à travers le monde, mais également de décès indirects (par retard d'accès aux soins, décompensation de pathologies chroniques...) et de complications graves « Covid long » notamment. Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN dont le mode de transmission principal est respiratoire. La technique de référence pour le détecter est la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé. Pour élargir le dépistage, de nouvelles techniques diagnostiques ont été développées (prélèvements salivaires, tests antigéniques...).

La lutte contre un virus émergent contraint à réévaluer régulièrement la stratégie adoptée ; l'un des plus grands défis qui subsistent est l'identification des populations les plus vulnérables à la maladie et des moyens les plus efficaces pour les protéger contre des variants qui risquent de remodeler sans cesse le visage clinique de cette infection.

Notre étude nous a permis de déterminer la prévalence de l'embolie pulmonaire aigüe chez les patients hospitalisés pour Covid-19. Cette prévalence a été estimée durant un travail rétrospectif et descriptif, monocentrique au niveau de l'EPH de Laghouat.

Elle a révélé que 797 patients ont été admis pendant la période d'étude parmi lesquels 58 cas d'embolie pulmonaire sur Covid-19 ont été colligés soit une prévalence de 7.27 %. Nous avons constaté que tous les patients avaient au moins une comorbidité. Le surpoids et/ou l'obésité étaient le facteur de risque le plus fréquent retrouvé chez 90 % des patients, suivi par la dyslipidémie (82 %), le diabète (62 %) et l'HTA (60 %). A noter que beaucoup de cas de diabète sucré ont été diagnostiqués durant l'hospitalisation dont certains cas de diabète cortico-induit puisque tous les patients avaient reçu un traitement à base de corticoïdes. 97 % des cas n'étaient pas vaccinés contre la covid-19. 90 % des patients avaient une forme sévère et 10 % une forme critique de Covid-19 selon la classification de l'OMS. Le décès en intrahospitalier est survenu malheureusement chez 53 % des cas par rapport aux cas d'EP.

L'angioscanner thoracique et l'ETT semblent être des examens complémentaires fiables pour le diagnostic de gravité et le pronostic des patients.

## **Abstract :**

En effet, la Covid-19 est associée à un état d'hypercoagulabilité responsable de complications thromboemboliques fréquentes notamment l'embolie pulmonaire. La survenue d'une embolie pulmonaire chez les patients atteints du Covid-19 peut être fatale et constitue un défi pour les cliniciens car les symptômes peuvent être similaires et se confondre avec ceux d'une pneumopathie Covid-19. La prévalence a été plus forte lors de la première vague, avec une remontée bien plus faible lors de la deuxième et la troisième vague, soulignant les résultats d'une prise en charge plus adaptée et probablement le caractère plus inflammatoire que thrombogène du variant Delta.

L'objectif de cette étude était de préciser la prévalence de l'embolie pulmonaire aiguë chez les patients hospitalisés pour Covid-19 à l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat au cours du troisième épisode épidémique majeur, et de déterminer le profil clinique, paraclinique et évolutif de cette association. Au cours du troisième épisode épidémique majeur, du 1er juillet au 31 octobre 2021, 797 patients étaient hospitalisés pour Covid-19 à l'EPH « Ahmida Benadjila » de Laghouat. Le nombre total de décès était de 234 cas. Durant la même période, 58 cas d'embolie pulmonaire sur Covid-19 ont été colligés soit une prévalence de 7.27 %, dont 39 cas (67 %) à l'admission. Tous les cas avaient une RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé positive. L'âge moyen de la population d'étude était de 64 ans, et 76 % des cas étaient des hommes.

Tous les patients avaient au moins une comorbidité. Le surpoids et/ou l'obésité étaient le facteur de risque le plus fréquent retrouvé chez 90 % des patients, suivi par la dyslipidémie (82 %), le diabète (62 %) et l'HTA (60 %). Les D-Dimères étaient élevées chez 74 %. Tous les patients avaient un syndrome inflammatoire biologique et des taux de LDH élevés. 90 % des patients avaient une forme sévère et 10 % une forme critique de covid-19 selon la classification de l'OMS.

Le risque de mortalité évalué par le score de PESI simplifié était élevé chez tous les patients (100 % des cas). Le décès en intrahospitalier est survenu malheureusement chez 53 % des cas par rapport aux cas d'EP. 74 % des patients ont présenté au moins une complication aigüe.

L'embolie pulmonaire au cours de l'infection Covid-19 était fréquente dans notre série. Et Le taux de décès était élevé.

## ANNEXES :

### Fiche de recueil des données

Code patient :  
Nom et Prénom du patient :  
Date de naissance / âge (années) :  
Genre :  
Poids :  
Taille :  
Groupe sanguin :  
Adresse :  
Date d'admission :  
Date de sortie :  
Statut à la sortie :

Antécédents	Oui	Non
Grossesse évolutive (si femme)		
Tabac fumé (Actuel, Passé)		
Tabac chiquée		
Alcool (actuel, passé)		
Asthme (IC ?)		
BPCO, emphysème (interrogatoire, scanner)		
Obésité (BMI $\geq 30$ mg/m <sup>2</sup> )		
Surpoids/Obésité androïde		
Diabète connu		
HTA		
Dyslipidémie ou traitement hypolipémiant		
Cancer solide / Hémopathie maligne		
Insuffisance coronarienne		
Insuffisance cardiaque		
Valvulopathie		
AOMI		
AVC		
FA		
Hépatopathie chronique/Cirrhose Hépatite (virale, alcoolique, NASH)		
IRC terminale		
Dysthyroïdies		
Trisomie 21		
Pathologie psychiatrique		
Troubles cognitifs / Démence		

Problèmes de prostate Maladie auto-immune Antécédents de MTEV Traitement antiplaquettaire Traitement anticoagulant : Dose préventive Dose curative Durée moyenne (jours) Statut vaccinal contre la covid-19 (schéma complet) Antécédents de covid-19 (réinfections)		
--	--	--

<b>Données cliniques à l'admission</b>	oui	non
Forme clinique (classification de l'OMS) Non sévère Sévère Critique (insuffisance respiratoire, SDRA, choc septique, défaillance multiviscérale) Hypoxie (SpO2 < 92 % en AA) Dyspnée de repos Douleurs thoraciques Tachycardie / Tachyarythmie Hypotension artérielle Fièvre (chiffrée) / sueurs Céphalées Arthro-myalgies Toux (sèche ou productive) Asthénie Anorexie Anosmie / agueusie Anxiété Détresse respiratoire Troubles psychiatriques (neuro-covid) Signes d'insuffisance cardiaque droite, globale Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation) Désorientation / Confusion/troubles de la conscience ECG de repos : Tachycardie sinusale TSV BBD HVD		

S1Q3 T- DE V1 a V3 TVP confirmée par l'échodoppler veineux Score PESI simplifié Bas risque Haut risque		
--	--	--

<b>Données biologiques</b>	
RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé positive Variant	
Gazométrie artérielle CRP Positive mg/l VS H1 (mm) Procalcitonine (ng/ml) GB (109/L) Lymphocytes (109/L) Plaquettes (109/L) Groupage : O+/O- A + /A- B+/B- AB+/AB- TP (%) TCA (secondes) D-Dimères (µg/L) Fibrinogène (g/l) Glycémie veineuse (g/l) HbA1c (%) Urée sanguine (g/l) Créatinine (mg/l) Natrémie (mmol/l) Kaliémie (mmol/l) Acide urique (mg/l) LDH (UI/l) CK (UI/l) Ferritine (µg/l) ASAT (UI/l) ALAT (UI/l) GGT (UI/l) PAL (UI/l) Bilirubines (T, D, L) (mg/l) Albumine (g/l) Troponines (ng/mL) BNP/NT-proBNP (ng/L) Protéinurie / Hématurie à la BU (croix)	

<b>Données radiologiques (atteinte pulmonaire au scanner)</b>	
<p>Classification CO-RADS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CO-RADS 1</li> <li>CO-RADS 2</li> <li>CO-RADS 3</li> <li>CO-RADS 4</li> <li>CO-RADS 5</li> <li>CO-RADS 6 (PCR +)</li> </ul> <p>Degré d'atteinte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Minime &lt;10%</li> <li>Modérée 10-25%</li> <li>Etendue 25-50%</li> <li>Sévère 50-75%</li> <li>Critique &gt;75%</li> </ul> <p>Autres signes (condensations systématisées, atélectasie, épanchement pleurale, cardiomégalie, dilatation des cavités cardiaques, épanchement péricardique, emphysème, thrombus intracardiaque...)</p>	

<b>Embolie pulmonaire confirmée par l'angioscanner thoracique</b>	
<p>Délai entre le diagnostic de la Covid-19 et l'EP</p> <p>EP diagnostiquée à l'admission</p> <p>EP diagnostiquée en cours d'hospitalisation</p> <p>Caractéristiques radiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proximale</li> <li>Distale</li> <li>Unilatérale</li> <li>Bilatérale</li> <li>Unique</li> <li>Multiple (dont bilatérale)</li> <li>Infarctus pulmonaire</li> </ul>	

Traitements	
<p>Oxygénothérapie  1-6 L/min aux lunettes  7-15 L/min au masque  30-60 L/min au masque (2 sources)</p> <p>VNI  Décubitus ventral  Anticoagulation  HBPM à dose curative  HNF à dose curative  AVK  AOD</p> <p>Corticothérapie  Antibiothérapie  Réhydratation  IPP  Hydroxychloroquine + Azithromycine  Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)</p>	

Evolution	
<p>Durée moyenne de séjour (jours, extrêmes)  Retour à domicile  Patients suivis  Transfert en réanimation  Transfert en service spécialisé  Réadmission  Décès en hospitalisation  Extension des lésions radiologiques (cas où le scanner a pu être réalisé)  Complications aiguës  Complications hémorragiques graves (hémorragies digestives, épistaxis, hémoptysies, hématome de paroi étendu, AVC hémorragique, transformation hémorragique d'un en AVC ischémique)  TIH 2  SCA  OAP cardiogénique  Cétose diabétique  AVC ischémique  AVC hémorragique  Choc septique  Emphysème sous cutané important + pneumomédiastin  Insuffisance rénale aigüe sévère nécessitant dialyse  Insuffisance surrénale (confirmée)</p>	

## Tableaux

Genre	Alphacoronavirus	Betacoronavirus
Souches	HCoV-229E HCoV-NL63	HCoV-HKU1 HCoV-OC43 <b>SARS-CoV-1</b> <b>SARS-CoV-2</b> <b>MERS-CoV</b>

**Tableau 01** : Classification des coronavirus responsables d'infection respiratoires chez l'homme [1].

Catégorisation de l'OMS	Définition	Dénomination de l'OMS	Lignée Pango	Clade/lignée GISAID	Clade Newstrain
Variant à suivre (variant of interest, VoI)	Variant présentant des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement et causant une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers de Covid-19, dans plusieurs pays, entraînant une prévalence relative croissante ainsi qu'une augmentation du nombre de cas dans le temps, ou d'autres conséquences épidémiologiques observables qui font craindre un risque émergent pour la santé publique mondiale	Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D
		Mu	B.1.621	GH	21H
Variant préoccupant (variant of concern, VoC)	Variant répondant à la définition du VoI et dont on a montré qu'il est associé à un ou plusieurs des changements suivants : augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie du Covid-19 ou augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique ou diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles	Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)
		Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)
		Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)
		Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A
		Omicron	B.1.1.529	GRA	21K, 21L, 21M

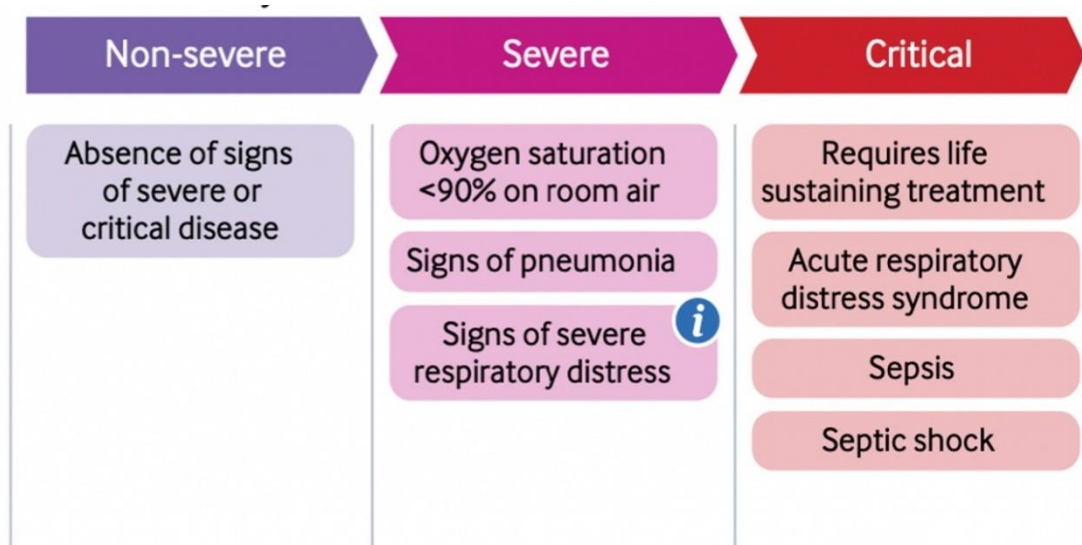
**Tableau 02** : Catégorisation des variants du SARS-COV-2 par l'OMS (février 2022) [1].

Lignée Pango	Mars	Avril	Mai
B.1.1.7 (Alpha)	33,33%	48,39%	64,99%
B.1.525 (Eta)	66,67%	45,97%	27,96%
B.1.617.2 (Delta)	0%	2%	5%
A.27	0%	4%	3%

**Tableau 03** : Distribution des différents variants séquencés à l'IPA entre les mois de mars et mai [2].

	1 <sup>er</sup> épisode : Juillet 2020	2 <sup>ème</sup> épisode : Novembre 2020	3 <sup>ème</sup> épisode : Juillet 2021	4 <sup>ème</sup> épisode : Janvier 2022
Pic des cas PCR+	675 cas le 24.07 (S30)	1 133 cas le 24.11 (S48)	1 927 cas le 28.07 (S30)	2 521 cas le 25.01 (S04)
Pic des cas TDM+	1 909 cas le 21.07 (S30)	1 072 cas le 26.11 (S48)	1 831 cas le 03.08 (S31)	1 252 cas le 22.01 (S04)
Pic hospitalisations	12 784 le 24.07 (S30)	8 375 le 19.11 (S47)	16 032 le 09.08 (S32)	5 538 le 03.02 (S05)
Pic réanimation	431 le 22.07 (S30)	489 le 19.11 (S47)	962 le 04.08 (S31)	483 le 05.02 (S05)
Taux de positivité		60,5 % le 07.11 (S45)	57,4 % le 21.07 (S29)	67,3 % le 28.01 (S04)
Souche responsable			Delta	Delta & Omicron

**Tableau 04** : Principales caractéristiques des quatre épisodes épidémiques majeurs [5].



**Tableau 05** : Classification de l'OMS (2022) de la sévérité de la maladie Covid-19 [7].

Maladie bénigne		Patients symptomatiques répondant à la définition de cas de Covid-19 exempts de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie.
Forme modérée	Pneumonie	<b>Adolescent ou adulte</b> présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide), mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris SpO <sub>2</sub> ≥ 90 % en air ambiant. <b>Enfant</b> présentant des signes cliniques de pneumonie non sévère (toux ou difficulté à respirer + respiration rapide et/ou tirage sous-costal).
Maladie sévère	Pneumonie sévère	<b>Adolescent ou adulte</b> : pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 cycles/min ; détresse respiratoire sévère ; ou SpO <sub>2</sub> < 90 % en air ambiant. <b>Enfant</b> : pneumonie (toux ou difficulté à respirer) + au moins l'un des signes et symptômes suivants : Cyanose centrale ou SpO <sub>2</sub> < 90 % ; détresse respiratoire sévère (par exemple, respiration rapide, geignement expiratoire, tirage sous-costal très marqué) ; signe général de danger : incapacité de téter ou de boire, léthargie ou perte de connaissance, ou convulsions.
État critique	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	<b>Apparition</b> : dans la semaine suivant un accident clinique connu (à savoir, une pneumonie) ou la survenue ou l'aggravation de symptômes respiratoires. <b>Imagerie thoracique</b> (radiographie, tomodensitométrie, échographie pulmonaire) : opacités bilatérales ne pouvant entièrement s'expliquer par la présence d'une surcharge volémique, d'une atelectasie lobaire ou pulmonaire, ou de nodules. <b>Origine des infiltrats pulmonaires</b> : insuffisance respiratoire ne pouvant entièrement s'expliquer par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. <b>Anomalie de l'oxygénation chez l'adulte</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• SDRA bénin : 200 mm Hg &lt; PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>a ≤ 300 mm Hg (PEP, PPC ≥ 5cm H<sub>2</sub>O).</li> <li>• SDRA modéré : 100 mm Hg &lt; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mm Hg (PEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O).</li> <li>• SDRA sévère : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mm Hg (avec une PEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O).</li> </ul> <b>Anomalie de l'oxygénation chez l'enfant</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• VNI à deux niveaux ou PPC ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O via masque facial complet : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mm Hg ou SpO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ≤ 264.</li> <li>• SDRA bénin (ventilation invasive) : 4 ≤ IO &lt; 8 ou 5 ≤ OSI &lt; 7,5.</li> <li>• SDRA modéré (ventilation invasive) : 8 ≤ IO &lt; 16 ou 7,5 ≤ OSI &lt; 12,3.</li> <li>• SDRA sévère (ventilation invasive) : IO ≥ 16 ou OSI ≥ 12,3.</li> </ul>
	État septique	<b>Adultes</b> : dysfonctionnement aigu d'un organe, engageant le pronostic vital, dû au dérèglement de la réaction de l'hôte à une infection présumée ou avérée. Les signes de dysfonctionnement d'un organe sont notamment les suivants : altération de l'état mental ; dyspnée ou respiration rapide ; faible saturation en oxygène ; oligurie ; accélération de la fréquence cardiaque ; pouls faible ; extrémités froides ou hypotension ; marbrures de la peau ; coagulopathie, thrombopénie, acidose, taux élevé d'acide lactique ou d'une hyperbilirubinémie. <b>Enfant</b> : infection présumée ou avérée et ≥ 2 critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) en fonction de l'âge, dont l'un doit être une température ou une numération leucocytaire anormale.
	Choc septique	<b>Adulte</b> : hypotension persistante malgré une réanimation liquidienne, nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg et un taux sérique d'acide lactique > 2 mmol/l. <b>Enfant</b> : toute hypotension ou deux ou trois des signes suivants : altération de l'état mental ; bradycardie ou tachycardie (FC < 90 bpm ou > 160 bpm chez le nourrisson, et FC < 70 bpm ou > 150 bpm chez l'enfant) ; allongement du temps de remplissage capillaire (> 2 secondes) ou pouls faible ; respiration rapide ; marbrures cutanées, ou peau froide, ou éruption pétéchiale ou purpurique ; taux élevé d'acide lactique ; oligurie ; hyperthermie ou hypothermie.

Tableau 06 : Classification du ministère de la santé dz et l'OMS (2020) de la sévérité de Covid-19 [6].

**Abréviations** : bpm : battements par minute, ET : écart-type, FC : fréquence cardiaque, FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène, IO : indice d'oxygénation, OSI : indice de saturation en oxygène, PAM : pression artérielle moyenne, PaO<sub>2</sub> : pression partielle en oxygène dans le sang artériel, PAS : pression artérielle systolique, PEP : pression expiratoire positive, PPC : pression positive continue, SOFA : évaluation séquentielle de la défaillance d'organes, SpO<sub>2</sub> : saturation en oxygène, SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, VNI : ventilation non invasive.

Si l'altitude est supérieure à **1000 m**, un facteur de correction doit être utilisé, calculé comme suit : **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> x pression atmosphérique/760**.

Lorsque la PaO<sub>2</sub> n'est pas connue, un rapport SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 315 est évocateur d'un SDRA (y compris chez le patient non ventilé).

**L'indice d'oxygénation (IO)** est une mesure invasive de la sévérité de l'insuffisance respiratoire hypoxémique. Il peut être utilisé pour prédire l'évolution des patients pédiatriques. Il est calculé comme suit : pourcentage de la fraction d'oxygène inhalé multiplié par la pression moyenne dans les voies respiratoires (en mm Hg), divisé par la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (en mm Hg). **L'indice de saturation en oxygène (OSI)** est une mesure non invasive, qui est un marqueur de substitution fiable de l'IO chez les enfants et les adultes en insuffisance respiratoire. Pour le calcul de l'OSI, la PaO<sub>2</sub> est remplacée par la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>) dans l'équation de l'IO.

**Le score SOFA** (dont la valeur est comprise entre 0 et 24) est calculé en additionnant les points attribués à six systèmes : respiratoire (hypoxémie définie par une valeur faible du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ; coagulation (numération plaquettaire faible) ; hépatique (hyperbilirubinémie) ; cardiovasculaire (hypotension) ; neurologique (faible niveau de conscience défini selon l'échelle de Glasgow) ; et rénal (oligurie ou hypercréatininémie). L'état septique est défini par une augmentation ≥ 2 points du score SOFA. En l'absence de données, utiliser une valeur de 0 pour le score de référence.

**Critères de SRIS** : température anormale (> 38,5 °C ou < 36 °C) ; tachycardie ou bradycardie anormale pour l'âge si < 1 an ; tachypnée anormale pour l'âge ou besoin de ventilation mécanique ; numération leucocytaire anormale pour l'âge ou > 10 % des bandes [6].

	Diarrhée	Vomissements	Nausée	Anorexie	Douleurs abdominales	Saignement digestif	Atteinte hépatique	Atteinte pancréatique
Fréquence	2-10 %	1-15 %	1-17,3 %	39,9-50,2 %	2,2-5,8 %	4-13,7 %	15-53 %	Anecdotique à ce jour
Commentaire	Peu abondante	Origine ? Atteinte neurologique ?		Non spécifique et fréquente		Pas de renseignement sur l'origine	Légère et transitoire	Anomalies purement biologiques ?

**Tableau 07** : Fréquence des manifestations digestives [21].

Spécialité	DCI	PPrE	PPoE	Curatif	Modalités d'administration	Age
Evusheld ACM	Tixagévimab-cilgavimab	Delta Omicron	/	/	IM	≥ 18 ans
Ronapreve ACM	Casirivimab-imdévimab		Delta		IV ou SC	≥ 12 ans
Xevudy ACM	Sotrovimab	/	/	Delta Omicron	IV	≥ 12 ans
Paxlovid ATV	Nirmatrelvir-ritonavir	/	/	Delta Omicron	Voie orale (Cp)	≥ 18 ans

**Tableau 08** : Traitement de la Covid-19 [1].

ACM : anticorps monoclonal ; ATV : antiviral ; Cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; PPrE : prévention préexposition ; PPoP : prévention postexposition.

Clairance de la créatinine	IMC	Prophylaxie à dose standard	Prophylaxie à dose intermédiaire	Prophylaxie à dose thérapeutique
>30 ml/min	< 30	HBPM par ex. Enoxaparine 4000 UI/24h*	HBPM par ex. Enoxaparine 4000 UI/12h	HBPM par ex. Enoxaparine 100 UI/kg/12h, sans dépasser 10 000 UI/12h
	> 30	HBPM par ex. Enoxaparine 4000 UI/12h	HBPM par ex. Enoxaparine 6000 UI/12h	
15-30 ml/min	< 30	HBPM par ex. Enoxaparine 2000 UI/24h	HNF bolus puis 200 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa	HNF bolus puis 500 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa
	> 30	HBPM par ex. Enoxaparine 2000 UI/12h	HNF bolus puis 200 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa	
<15 ml/min	< 30	HNF 5000 UI/12h en sous-cutané ou IVSE	HNF bolus puis 200 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa	HNF bolus puis 500 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa
	> 30	HNF 5000 UI/8h en sous-cutané ou IVSE	HNF bolus puis 200 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa	
Cible d'activité anti-Xa		Aucune	HBPM : éviter le surdosage (< 1,5 UI/mL pour l'Enoxaparine et la tinzaparine) HNF : activité détectable et < 0,5 UI/mL	HBPM : éviter le surdosage (< 1,5 UI/mL pour l'Enoxaparine et la tinzaparine) HNF : 0,5-0,7 UI/mL

**Tableau 09** : Posologies d'anticoagulant et leurs ajustements à l'IMC et à la fonction rénale [55].

IMC : indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>). HBPM : héparine de bas poids moléculaire. HNF : héparine non fractionnée. IVSE : intraveineux à la seringue électrique. \* utilisation possible de tinzaparine 3500 UI/24h ; Daltéparine 5000 UI/24h ; fondaparinux 2,5 mg/24h si clairance de la créatinine > 50 ml/min.

	Risque thrombotique	TIH, CIVD et risque hémorragique	Surveillance de l'héparinothérapie
	D-dimères	Numération plaquettaire, TP, Fibrinogène	Activité anti-Xa
Oxygénothérapie ≤ 6 L/min	À l'admission, et en cas de détérioration clinique	Numération plaquettaire une à deux fois par semaine si l'HNF est utilisé (risque de TIH)	<b>HBPM</b> Dose standard : aucune Dose intermédiaire ou thérapeutique : anti-Xa au pic (4 heures après ≥ 3 injections) pour éviter un surdosage. Le seuil est différent d'une molécule à l'autre, par ex. 1,5 UI/mL pour l'énoxaparine et la tinzaparine.
Oxygénothérapie > 6 L/min ou ventilation mécanique	Toutes les 24-48 heures jusqu'à J7-J10	Toutes les 24-72 heures	<b>HNF</b> Dose standard : aucune Dose intermédiaire : mesure quotidienne, activité détectable et < 0.5 UI/mL Dose thérapeutique : mesure quotidienne cible 0,5-0,7 UI/mL

**Tableau 10** : Surveillance biologique de l'hémostase [55].

Stage I (1-10%)	Stage II (11-20%)	Stage III (21-50%)
<p>Stage Ia (Lancement initial)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personnel de santé avec un risque très élevé ou élevé d'acquérir ou de transmettre l'infection</li> </ul> <p>Stage Ib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personnes âgées définies selon le risque lié à l'âge spécifique aux pays</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personnes âgées non couvertes dans le stage I</li> <li>- Personnes avec comorbidités or ayant un statut de santé présentant un risque élevé significatif de maladie grave ou de décès</li> <li>- population présentant un risque significativement plus élevé de maladie grave ou de décès</li> <li>- Personnel de santé dans les centres de vaccination</li> <li>- Enseignants et personnel scolaire hautement prioritaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le reste des enseignants et personnel scolaire</li> <li>- Autres travailleurs prioritaires</li> <li>- Femme enceinte</li> <li>- Personnel de santé avec un risque faible à modéré d'acquérir ou de transmettre l'infection</li> <li>- Personnel qui produit les vaccins ou le personnel du laboratoire</li> <li>- Personnes et employés à risque élevé d'acquérir et transmettre l'infection parce qu'ils sont incapables de respecter les mesures de distanciation</li> </ul>

**Tableau 11** : Priorisation des personnes à vacciner en fonction des doses disponibles (Selon OMS 2021) [59].

## Figures

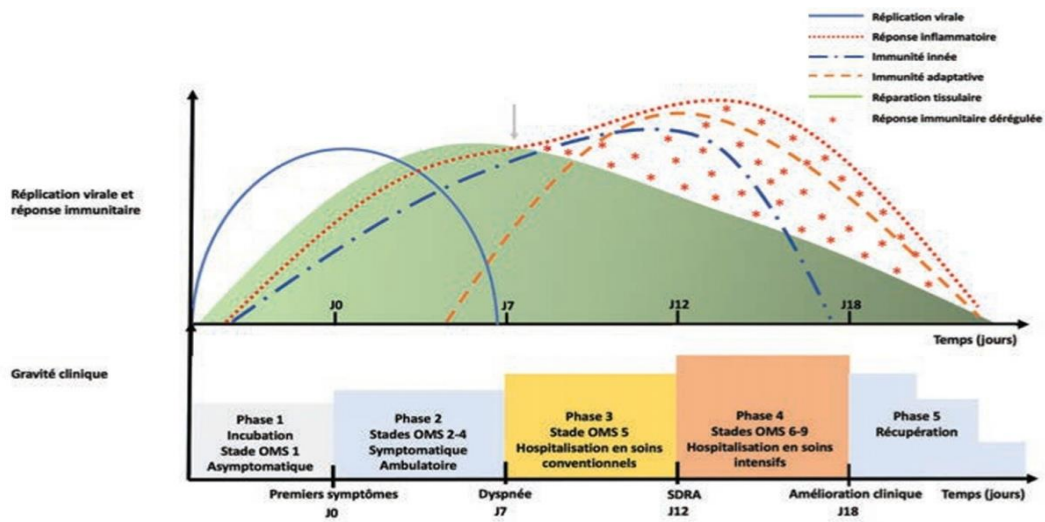


Figure 01 : Évolution de la gravité clinique, de la réplication virale et de la réponse inflammatoire en fonction du temps après l'infection par le SARS-CoV-2 [1].

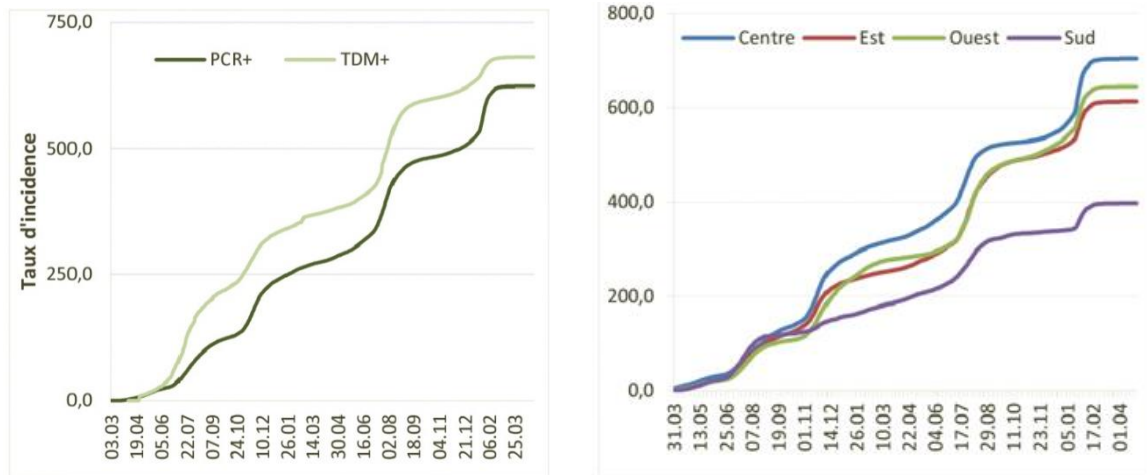


Figure 02 : Evolution du taux d'incidence cumulé par méthode diagnostique /par région sanitaire au 29.04 [5].

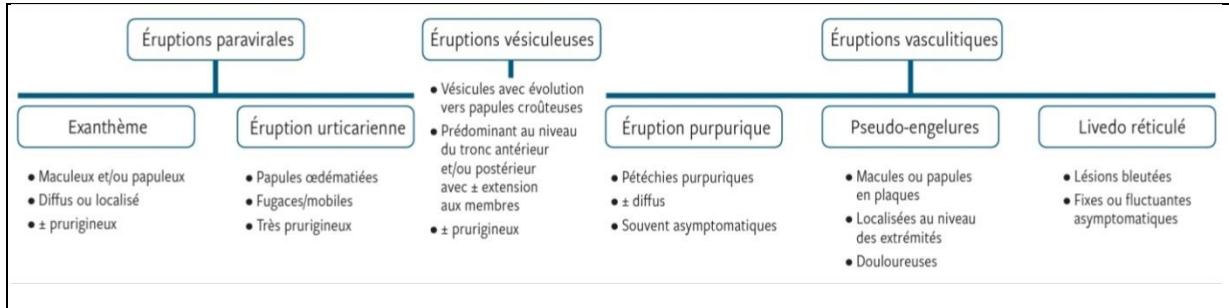


Figure 03 : Exemple de répartition de manifestations cutanées liées à l'infection au SARS-CoV-2 [17].

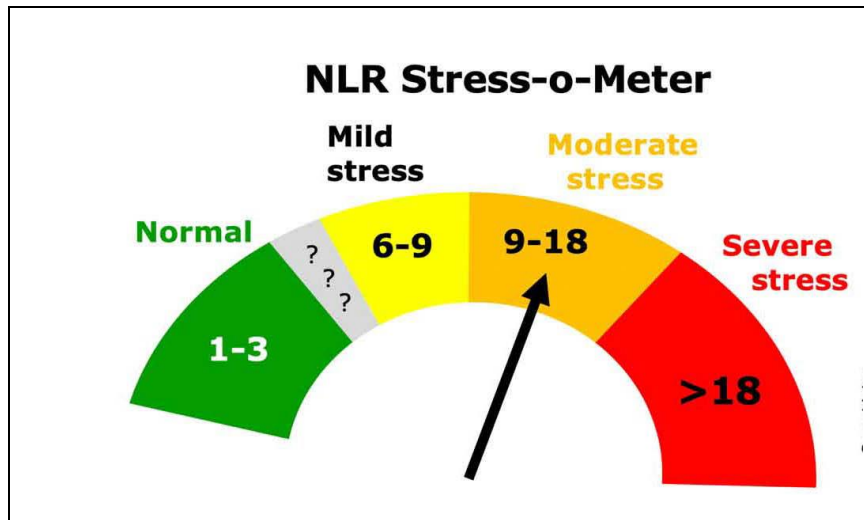


Figure 04 : schéma représentatif de l'échelle du NLR dans l'inflammation systémique [44].

## Arbre décisionnel COVID-19

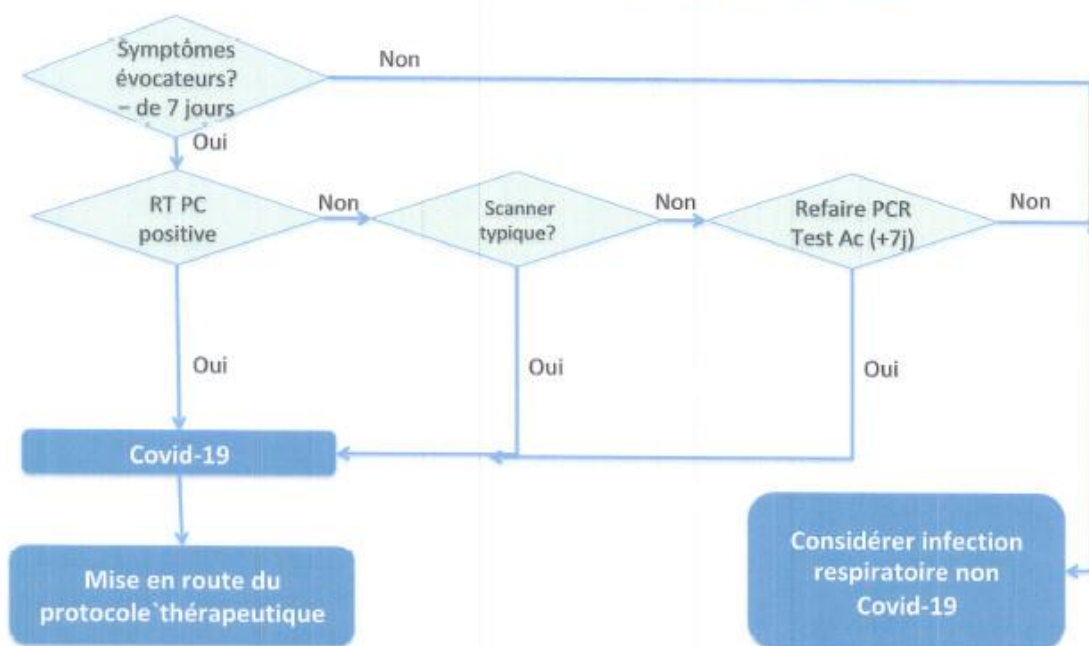


Figure 05 : Arbre décisionnel de diagnostic du Covid-19 selon le ministère de la santé DZ 2021 [54].

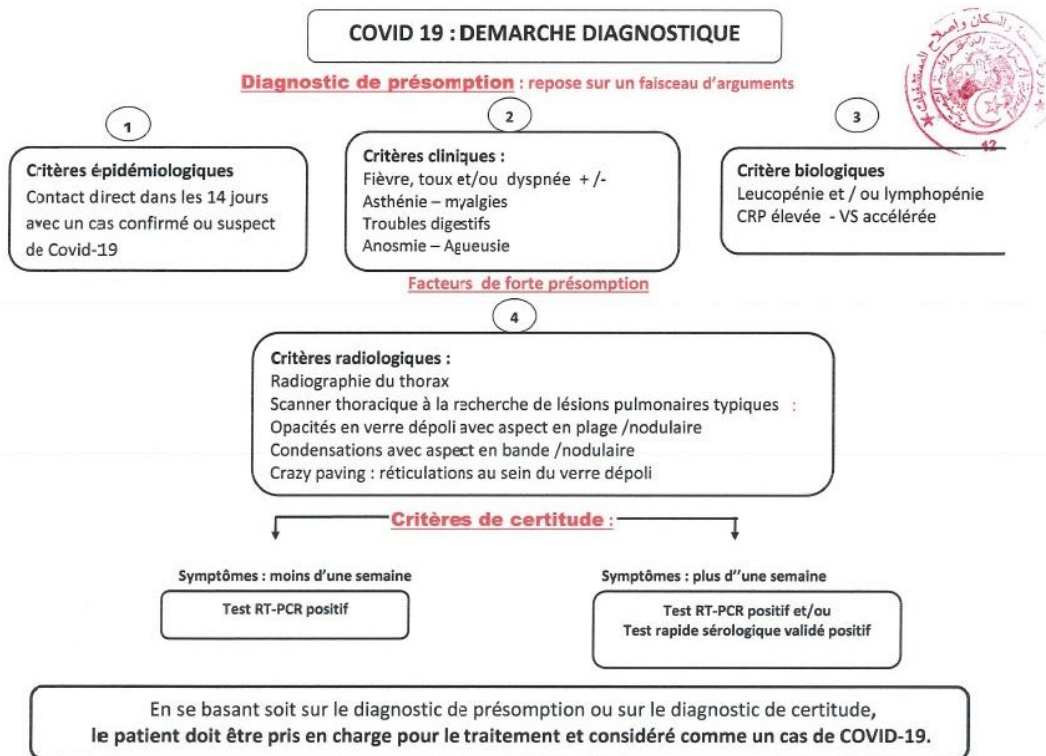


Figure 06 : Démarche diagnostique du Covid-19 selon le ministère de la santé DZ 2021 [54].



Figure 12 : Traitement de Covid-19 selon les dernières recommandations de l’OMS décembre 2022 [53].

Plusieurs algorithmes aidant le diagnostic et la prise en charge du VITT ont été proposés dont le plus récent par l'ISTH :

### Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Diagnostic Flow Chart (Updated 20 April, 2021)

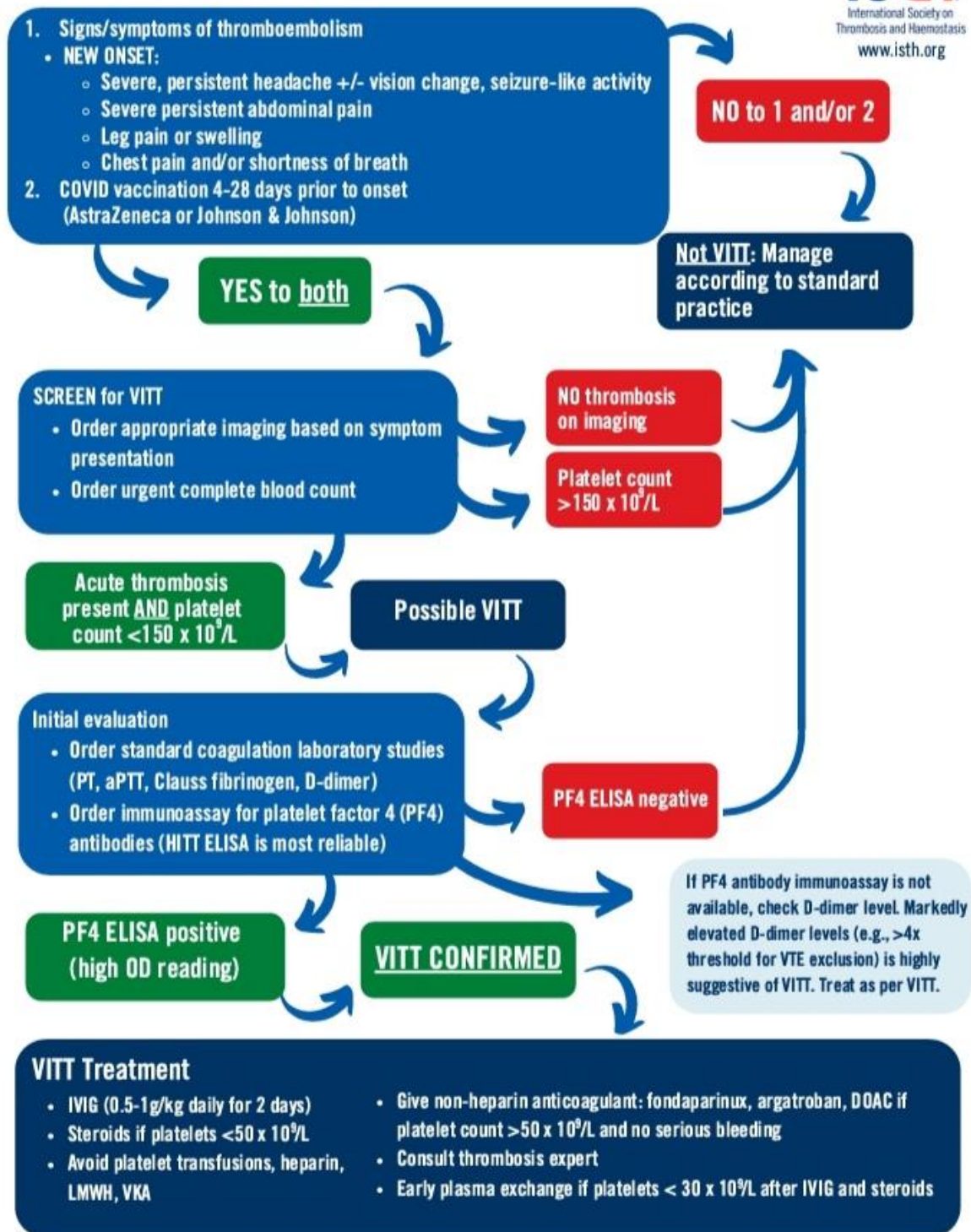
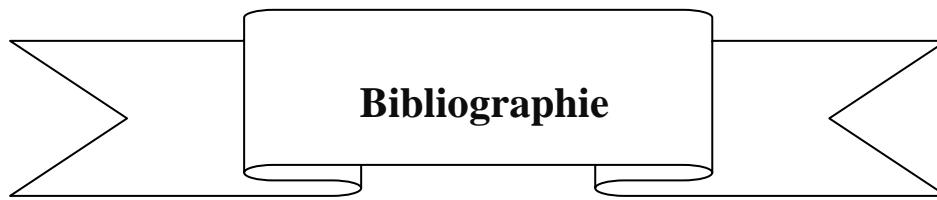


Figure 13 : Diagnostic et prise en charge de syndrome VITT selon ISTH 2021 [60].

A decorative banner with a central rectangular box containing the word "Bibliographie" in bold black font. The banner has a ribbon-like shape with pointed ends on the left and right sides.

## Bibliographie

- [1]. Karine L. Infection par le SARS-COV-2. La revue de praticien, vol. 72\_Mai 2022.
- [2]. Covid-19 : Communiqué N°14. L'Institut Pasteur d'Algérie. Disponible sur :  
<https://pasteur.dz/fr/dz/397-communique-n-14>
- [3]. Communiqué d'information N°15. L'Institut Pasteur d'Algérie. Disponible sur :  
<https://pasteur.dz/fr/dz/426-communique-d-information-n-15>
- [4]. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-1>
- [5]. Bulletin épidémiologique N° 267 du 129 avril 2022, Algérie. Disponible sur :  
<https://www.insp.dz/index.php/publications/situation-epidemiologique-covid19.html>
- [6]. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332437>
- [7]. Therapeutics and COVID-19: living guideline. WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.5  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01938-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01938-9/fulltext)
- [8]. Marc G, Christophe Q, Jean-Michel C. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. Presse Med Form 2021 ; 2: 14–24. En ligne sur :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785274/>
- [9]. V. Aidan, B. Davido, H. Mustafic, et al. Atteintes du système cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie à coronavirus 19. Ann Cardiol Angeiol (Paris)70 (2021) 106–115. Disponible sur :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000339282030192X>
- [10]. L'instruction ministérielle N°08/DGSSRH du 16 Avrit 2020 relative à l'imagerie dans le diagnostic du Covid-19. Disponible sur : <https://www.cnpm.org.dz/images/Instruc-9-Demarche-D-et-T>.
- [11]. Caroline H, Karl B, Caroline T, et al. Plaintes ORL liées au COVID-19. Louvain Med 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 324-329. En ligne sur : <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/huartc>.
- [12]. Christophe S, Agnès P, Christophe B. Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19. Louvain Med 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 236-246. En ligne sur : <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/scaveec>.
- [13]. Trimalle A. Atteintes cardio-pulmonaires de la Covid-19. Réalités Cardiologiques – n° 374\_2022. Disponible sur : <https://www.realites-cardiologiques.com/feuilleter/realites-cardiologiques-numero-374/>

- [14]. D. Stephan, M. Cordeanu, C. Mirea, et al. Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. *Presse Med Form* 2021; 2: 33–38. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7419249/>
- [15]. M Ben Halima, B Rekik, S Boudiche, et al. Covid-19 et embolie pulmonaire : une association fortuite ou lien de causalité ? [Covid-19 and pulmonary embolism: A fortuitous association or causal link?]. *Revue Tunisienne de Cardiologie*. Vol 16 N°2- 2e Trimestre 2020.
- [16]. C Hermans, C Lambert. COVID-19 : une maladie thrombotique ? *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 277-282. Disponible sur : [https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/hermansc\\_1.pdf](https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/hermansc_1.pdf)
- [17]. C SCHUHLER, C ALBERTO, L TOUTOUS-TRELLU et G KAYA. Infection par le SARS-CoV-2 et manifestations cutanées. *Rev Med Suisse* 2021 ; 17 : 642-5. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-732/infection-par-le-sars-cov-2-et-manifestations-cutanees>
- [18]. M Baeck, C Peeters, M Cuvelier, et al. Manifestations cutanées associées au COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 247-251. Disponible sur : [https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/baeckm\\_covid\\_2020.pdf](https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/baeckm_covid_2020.pdf)
- [19]. Élodie Meppiel. Manifestations neurologiques au cours de l'infection par SARS-CoV-2. *Neurologies*, juin 2021. vol. 24, numéro 239. Disponible sur : <https://neurologies.fr/manifestations-neurologiques-au-cours-de-linfection-par-sars-cov-2-quand-parler-de-neuro-covid%E2%80%AF/>
- [20]. S Burtsey, M Sallée. Les atteintes rénales de la COVID-19 [Kidney damage in COVID-19. *Néphrologie & Thérapeutique* 17 (2021) 203–207. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725521001383>
- [21]. Stéphane Nahon. Manifestations digestives du COVID-19. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 2020;27(5):483-485. Disponible sur : [https://www.jle.com/fr/revues/hpg/edocs/manifestations\\_digestives\\_du\\_covid\\_19\\_316869/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/hpg/edocs/manifestations_digestives_du_covid_19_316869/article.phtml)
- [22]. F HOOGEWOUD, T WOLFENBERGER et Y GUEX-CROSIER. Ophtalmologie manifestations du Covid-19. *Rev Med Suisse* 2021 ; 17 : 206-8. Disponible sur: [https://www.revmed.ch/view/683497/5392155/RMS\\_723\\_206](https://www.revmed.ch/view/683497/5392155/RMS_723_206).
- [23]. MK Garg, M Gopalakrishnan, P Yadav, S Misra. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2020 Sep-Oct;24(5):381-386. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_440\_20.
- [24]. Philippe Caron. Thyroïde et Covid-19. *Endocrinologie, diabétologie et maladie métabolique*. 2020. Disponible sur : [https://www.sfendocrino.org/newsletters/newsletter\\_thyroide\\_14.html](https://www.sfendocrino.org/newsletters/newsletter_thyroide_14.html)
- [25]. C Hubinont, F Debieve, P Bernard. Grossesse et COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 315-320. Disponible sur : <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/hubinontc>.
- [26]. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. 2020 July-August;31(619):15–20. French. doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1. Epub 2020 Jul 24. PMID: PMC7378507.
- [27]. López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J Investig Med*. juin 2021;69(5):962-9.

- [28]. Anemia predicts poor outcomes of Covid-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran | BMC Infectious Diseases | Full Text [Internet]. [Cité 11 juin 2021]. Disponible sur : <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-05868-4>
- [29]. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clin Pract [Internet]. 28 mai 2020 [cité 11 juin 2021];10(2). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267810/>
- [30]. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. juin 2020;99(6):1205-8
- [31]. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anaemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. J Med Virol [Internet]. 19 août 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461220/>
- [32]. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. oct 2020;509:235-43
- [33]. McCray JW, Herrmann KM. Derepression of certain aromatic amino acid biosynthetic enzymes of Escherichia coli K-12 by growth in Fe<sup>3+</sup>-deficient medium. J Bacteriol. févr 1976;125(2):608-15.
- [34]. Marniemi J, Parkki MG. Radiochemical assay of glutathione S-epoxide transferase and its enhancement by phenobarbital in rat liver in vivo. Biochem Pharmacol. 1 sept 1975;24(17):1569-72.
- [35]. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in Covid-19. JCI Insight. 4 juin 2020;5(11)
- [36]. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in Covid-19 patients. Int Immunopharmacol. juill 2020;84:106504
- [37]. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anaemia is associated with severe illness in Covid-19: a retrospective cohort study. J Med Virol [Internet]. 19 août 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461220/>
- [38]. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. Int J Lab Hematol. 8 déc 2020;ijlh.13425
- [39]. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. Respiratory Medicine; 2020 févr [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.06.20020974>
- [40]. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. J Intensive Care [Internet]. 24 mai 2020 [cité 12 juin 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245646/>
- [41]. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci [Internet]. 24 févr 2020 [cité 12 juin 2021];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039956/>
- [42]. Fest J, Ruiter TR, Groot Koerkamp B, Rizopoulos D, Ikram MA, van Eijck CHJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. Eur J Epidemiol. mai 2019;34(5):463-70)

- [43]. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573-7
- [44]. Ruiz SJ, Ventura PS, Vázquez JMC, et al. Prognostic implications of neutrophillymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021 Jan;51 (1):e13404. 10.1111/eci.13404
- [45]. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* déc 2020;24(1):647
- [46]. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 17 août 2020;57(6):389-99
- [47]. Ruiz SJ, Ventura PS, Vázquez JMC, et al. Prognostic implications of neutrophillymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021 Jan;51 (1):e13404. 10.1111/eci.13404
- [48]. Engels S et al. De nouveaux seuils de D-dimères plus élevés ajustés à l'infection à SARS-CoV-2 ? ERS.2022. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/ers/2022/ej/nouveaux-seuils-dimeres-plus-eleves-ajustes-a-infection-a-sars-cov-2>
- [49]. Techniques de prélèvement et d'interprétation des tests de dépistage de la Covid-19. PNUD 2022. Disponible sur : [https://sante.gov.dz/images/Formation/Manuel-PVT\\_VF\\_compress](https://sante.gov.dz/images/Formation/Manuel-PVT_VF_compress)
- [50]. B kavrate, I Kokkinakis, K Selby, et al. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19- Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 : 699-701. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-689/performance-du-frottis-nasopharynge-pcr-pour-le-diagnostic-du-covid-19-recommandations-pratiques-sur-la-base-des-premieres-donnees-scientifiques#>
- [51]. Quels sont les tests biologiques disponibles pour diagnostiquer la Covid-19 ? INSP. <https://www.insp.dz/index.php/publications/outils-de-diagnostiques-covid-19.html>
- [52]. L'instruction ministérielle N°22/DGSSRH du 03 Aout 2020 relative à la prescription de la corticothérapie chez les cas de Covid-19. <https://www.cnpm.org.dz/images/instruc-22-corticoide>.
- [53]. A Agarwal, B Rochweg, F Lamontagne, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. : <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>. Update in: *BMJ.* 2021 Sep 23;374:n2219. Erratum in: *BMJ.* 2022 Apr 25;377:o1045. PMID: 32887691.
- [54]. L'instruction ministérielle N°09/DGSSRH du 16 Avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du Covid-19. Disponible sur : <https://www.cnpm.org.dz/images/Instruc-9-Demarche-D-et-T>.
- [55]. A Godona, CA Tacquard, A Mansour. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'homéostasie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 : Propositions réactualisées. Groupe d'intérêt en homéostasie périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'homéostasie et la thrombose (GFHT). Avril 2021. <https://site.geht.org/app/uploads/2021/06/COVID-19-GIHP-GFHT-MAJ-Juin-2021>.
- [56]. AC. Spyropoulos, JM. Connors, JD. Douketis, et al. Good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022;20:2226–2236. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15809>

[57]. Instruction N°5/DGSSRH du 28 mars 2020 relative à la Prise en charge des cas compliqués de l'épidémie Covid-19. Disponible sur :

<https://www.chu-mustapha.dz/notes-msprh-relatives-au-coronavirus-covid-19/>

[58]. MODULE 5 : Protocole de la vaccination COVID19 en Algérie. Ministère de la santé. Formation sur la vaccination contre la Covid-19/ Janvier 2021. Disponible sur :

<https://www.chu-mustapha.dz/wp-content/uploads/2021/02/5-Module-5-2-deroulement-de-la-seance-de-vaccination>.

[59]. MODULE 4 : Vaccin contre la COVID-19. Ministère de la santé. Formation sur la vaccination contre la Covid-19/ Janvier 2021. Disponible sur :

<https://www.chu-mustapha.dz/wp-content/uploads/2021/02/4-Module-4-vaccins->.

[60]. C Hermans, M Goldman. Thromboses et vaccins : un nouveau défi de la pandémie Covid-19. Louvain Med 2021 Avril : 140 : 207-215. Disponible sur :

[https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/hermansc\\_vaccins](https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/hermansc_vaccins)

[61]. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. Eur Respir J 2020; 56(1): 2001365.

[62]. Miró Ò, Jiménez S, Mebazaa A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. Eur Heart J 2021; 42(33): 3127–42.

[63]. Fontelo P, Bastola MM, Zheng Z, Baik SH. A review of thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients. Thromb J 2021; 19(1): 47.

[64]. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. E Clinical Medicine. 2020; 29: 100639.

[65]. Jevnikar M, Sanchez O, Chocron R, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission. Eur Respir J 2021; 58(1): 2100116.

6. Liao SC, Shao SC, Chen YT, Chen YC, Hung MJ. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2020; 24(1): 464.

[67]. Gómez CA, Sun CK, Tsai IT, et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021; 11(1): 16025.

[68]. Lobbes H, Mainbourg S, Mai V, et al. Risk factors for venous thromboembolism in severe COVID-19: a study-level meta-analysis of 21 studies. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(24): 12944.

[69]. Galland J, Thoreau B, Delrue M, et al. White blood count, D-dimers, and ferritin levels as predictive factors of pulmonary embolism suspected upon admission in noncritically ill COVID-19 patients: The French multicenter CLOTVID retrospective study. Eur J Haematol 2021; 107(2): 190–201.

[70]. Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19. JAMA Netw Open 2021; 4(11): e2135397.

[71]. S. Abdenneji, N. Kallel, M. Sahnoun, et al. L'embolie pulmonaire aiguë au cours des infections Covid-19. Rev Mal Respir 2022; 14: 123.

[72]. A.M. Hamid, L. Mourtada, R. Barake, et al. Embolie pulmonaire aiguë chez les patients atteints de Covid-19, une étude rétrospective multicentrique. Rev mal Respir 2021 ;13 ; 146.

<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.11.308>.

[73]. Grillet f, Behr J, Calame P. acute Pulmonary embolism associated with CoVid-19 Pneumonia detected by Pulmonary CT angiography. radiology. April 2020

[74]. Bompard f, Monnier h, revel MP et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. Eur resp J 2020; doi: 10.1183/13993003.01365-2020

[75]. Poissy J, Goutay J, Caplan M et al. Pulmonary embolism in CoVid-19 Patients : awareness of an increased Prevalence. Circulation 2020, April 24: 1-6

[76]. Poyiadi n, Cormier P, song T et al. acute Pulmonary embolism abd CoVid-19. radiology 2020 May 14; 201955.

doi: 10.1148/radiol.2020201955. online ahead of print

[77]. A. Chaieb, S. Louhaichi, I. Khalfallah, et al. Prévalence et particularités de l'embolie pulmonaire chez des patients atteints de pneumonies SARS-CoV-2. Rev Mal Respir 2022 ; 14 ; 123.

<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2021.11.172>

[78]. Al-Samkari H, Karp Leaf, RS, Dzik WH, et al. Covid-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood 2020; 136:489-500.